

ERGEBNISSE DER ^{131}J -THERAPIE DES AUTONOMEN ADENOMS DER SCHILDDRÜSE

Günter Swoboda

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE

DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROFESSOR DR.MED. J.LISSNER

ERGEBNISSE DER ^{131}J -THERAPIE

DES AUTONOMEN ADENOMS DER SCHILDDRÜSE

INAUGURAL - DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN

AN DER LUDWIG MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN



vorgelegt von

Günter Swoboda

aus

München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:	Priv.Doz.Dr.med.H.G.Heinze
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.med.J.Lissner
Dekan:	Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 12. 1978



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

die mir dieses Studium
ermöglichten

Besonders herzlich bedanken möchte ich mich bei

Herrn Oberarzt Dr.med. H.G. Heinze für die freundliche Überlassung des Themas und die stete Bereitschaft zur Unterstützung in den entscheidenden Phasen dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr.med. J. Lissner danke ich für die Übernahme des Koreferates,

Frau Oberarzt Dr.med. C.R. Pickardt für ihre freundliche und unermüdliche Unterstützung und für wertvolle Hinweise hinsichtlich dieser Arbeit,

Herrn Professor Dr.med. P.C. Scriba für die Bereitstellung des Labors sowie für die freundliche Überlassung wichtiger Literaturhinweise,

Herrn Dr.med. K. Horn für die Überlassung von Ergebnissen der von ihm untersuchten Patienten sowie die Bereitschaft zur Beantwortung spezieller Fragen.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch allen Angestellten der Laboratorien für Klinische Chemie und Endokrinologie der Medizinischen Klinik Innenstadt unter Leitung von Herrn Professor Dr.med. E. Buchborn, die bereitwillig die Bestimmung aller Schilddrüsenfunktionsparameter durchführten.

Frau Preisendanz danke ich für die sorgfältige Abfassung des Manuskripts und Herrn L. Bestler für die Anfertigung der Abbildungen.

Schließlich möchte ich meinen herzlichsten Dank aussprechen an Frau Knapp, Frau Völzke, Frau Reutter, Frau Meyndt, Frau Rücker und Frau Bräutigam, die meine Arbeit in der nuklearmedizinischen Abteilung stets mit größter Freundlichkeit und Bereitwilligkeit unterstützten und ganz entscheidend daran mitwirkten, daß diese Arbeit mir stets in angenehmer Erinnerung sein wird.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>1. EINLEITUNG</u>	1
<u>2. FRAGESTELLUNG</u>	3
<u>3. DEFINITION DES AUTONOMEN ADENOMS</u>	5
<u>4. SZINTIGRAPHISCHE DIAGNOSTIK DES AUTONOMEN ADENOMS</u>	6
4.1. Szintigraphische Einteilungskriterien des autonomen Adenoms	6
<u>5. KOMPENSIERTES AUTONOMES ADENOM</u>	7
5.1. Funktionelle Kriterien	7
5.2. Diagnostik	7
<u>6. DEKOMPENSIERTES AUTONOMES ADENOM</u>	8
6.1. Funktionelle Kriterien	8
6.1.1. "Klassische" Hyperthyreose	8
6.1.2. T ₃ -Hyperthyreose	8
6.1.3. Persistierende Suppression	8
6.1.4. T ₃ -Grenzhyperthyreose	9
6.2. Diagnostik	9
<u>7. METHODIK</u>	11
7.1. Erfassung des Patientenguts	11
7.2. Durchführung der ¹³¹ J-Therapie	11
7.3. Klinische Untersuchungen	12
7.4. Szintigraphische Diagnostik	14
7.5. Planimetrische Berechnung des Adenomgewichts	14
7.6. Funktionsdiagnostik	15
7.6.1. Gesamt-Thyroxin-Bestimmung im Serum (T ₄ -CPBA)	15
7.6.2. Radioimmunologische Bestimmung des Gesamt-Trijodthyronins (T ₃ -RIA) im Serum	15

	Seite
7.6.3.	Berechnung des T_3/T_4 -Quotienten 16
7.6.4.	T_3 -in vitro-Test 16
7.6.5.	Index des freien Thyroxins (f T_4 -Index) 16
7.6.6.	TRH-Test mit radioimmunologischer TSH-Bestimmung 17
7.6.6.1.	Normale TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test 17
7.6.6.2.	Erhöhte TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test 17
7.6.6.3.	Verringerte TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test 18
7.6.7.	Serumcholesterin 19
7.7.	Bestimmung und Aufbewahrung der Proben 19
7.8.	Statistische Methoden 19
7.8.1.	Mittelwerte 19
7.8.2.	Normalbereiche 19
7.8.3.	Vergleich verschiedener Patienten- kollektive mit dem t-Test nach Student 19
7.9.	Einteilung der Ergebnisse 20
<u>8.</u>	<u>EIGENES KRANKENGUT</u> 21
8.1.	Patientenanzahl 21
8.2.	Altersverteilung 21
8.3.	Geschlechtsverteilung 24
8.4.	Beobachtungszeitraum nach der ^{131}J -Therapie 24
8.5.	Verteilung der Adenomformen 26
8.6.	Funktionslage vor der ^{131}J -Therapie 26
<u>9.</u>	<u>ERGEBNISSE</u> 28
9.1.	Übersicht über das Ergebnis der ^{131}J -Therapie autonomer Adenome der Schilddrüse 28
9.2.	Klinische Nachuntersuchung 29
9.3.	Posttherapeutische Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel in Bezug zu den verschiedenen Adenomtypen 29
9.4.	Änderung der Schilddrüsengröße nach ^{131}J -Therapie bei unterschiedlicher Funktionslage 30

	Seite
9.5.	Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Dosis 32
9.6.	Ursachen der nicht vollständigen Ausschaltung autonomer Adenome 34
9.7.	Ursachen der Entstehung einer Hypothyreose 34
9.8.	Intervall zwischen 1. Therapie und Ausschaltung des autonomen Adenoms in Abhängigkeit von der Dosis und der Funktionslage 37
9.9.	Szintigraphischer Nachweis des Therapieerfolges 38
9.10.	Dosisabhängigkeit vom Adenomgewicht 39
9.11.	Serumcholesterin in Abhängigkeit von der Funktionslage 42
9.12.	Überblick über die bisher erhobenen Befunde 43
10.	<u>FUNKTIONELLE ERGEBNISSE</u> 44
10.1.	Patienten mit normaler Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel im TRH-Test 44
10.1.1.	Schilddrüsenlaboratoriumsdiagnostik nach erfolgreicher ¹³¹ J-Therapie 44
10.1.2.	Überblick über das Verhalten der Mittelwerte einzelner Parameter der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik 47
10.2.	Posttherapeutischer Schilddrüsenhormonmangel 49
10.2.1.	Schilddrüsenlaboratoriumsdiagnostik bei Patienten mit posttherapeutischem Schilddrüsenhormonmangel 49
10.2.2.	Überblick über das Verhalten der Mittelwerte einzelner Parameter der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik 51
10.3.	Vergleich der Schilddrüsenfunktion bei erfolgreich behandelten autonomen Adenomen mit der von Schilddrüsen-Gesunden 53
10.4.	Vergleich der Schilddrüsenfunktion bei erfolgreich behandelten autonomen Adenomen mit der bei blander Struma 53

10.5.	Zusammenfassender Vergleich der Schilddrüsenfunktion bei erfolgreich behandelten autonomen Adenomen mit der von Schilddrüsen-Gesunden und der Schilddrüsenfunktion bei Patien- ten mit blander Struma	57
10.6.	Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit verringerter oder fehlender TSH-Stimulierbarkeit nach 131 J- Therapie	59
<u>11.</u>	<u>DISKUSSION</u>	61
<u>12.</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	66
<u>13.</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	69

ABKÜRZUNGEN

fT ₄ -Index	=	Index des freien Schilddrüsenhormons
fT ₃ %	=	T ₃ -in vitro-Test
T ₄	=	Thyroxin
T ₃	=	Trijodthyronin
TBG	=	Thyroxin-bindendes Globulin
TRH	=	Thyrotropin Releasing Hormon
TSH	=	Thyroidea stimulierendes Hormon

1. EINLEITUNG

Eine Hyperthyreosesymptomatik wird im allgemeinen entweder durch eine Schilddrüsenüberfunktion vom Typ des "Morbus Basedow" oder durch ein autonomes Adenom der Schilddrüse hervorgerufen. Während es sich bei der Hyperthyreose vom Typ des "Morbus Basedow" vermutlich um eine Überfunktion der ganzen Schilddrüse handelt, beruht die Hyperthyreose bei einem autonomen Adenom auf einer unkontrollierten Schilddrüsenhormonausschüttung aus einem meist solitären, umschriebenen Bezirk der Drüse, der häufig als knotig vergrößerter, palpabler Bezirk imponiert.

Während bei einer Hyperthyreose vom Typ des "Morbus Basedow" die Schilddrüsenhormone durch extrahypophysäre Schilddrüsenstimulatoren (1, 33, 78, 79, 97, 98) TSH-unabhängig freigesetzt werden, ist die Freisetzung von Schilddrüsenhormonen aus dem autonomen Adenom, die über den peripheren Bedarf hinausgehen kann, sowohl unabhängig vom endogenen TSH als auch unabhängig von extrahypophysären Schilddrüsenstimulatoren.

Ziel einer Therapie des autonomen Adenoms ist die Wiederherstellung einer TSH-kontrollierten euthyreoten Funktionslage.

Zur Therapie stehen sowohl die Operation als auch die Behandlung mit ^{131}J od zur Verfügung (3, 9, 13, 21, 24, 39, 54, 55, 56, 61, 62, 63, 69, 74, 90, 93, 101, 114, 118, 124, 125). Beide Verfahren führen zur Ausschaltung des autonomen Adenoms.

Die folgende Arbeit beschäftigt sich mit den Ergebnissen der Radiojodtherapie des autonomen Schilddrüsenadenoms.

Auf Grund der unterschiedlichen Pathogenese bei einer Hyperthyreose vom Typ des "Morbus Basedow" und bei einem autonomen Adenom läßt die ^{131}J -Therapie unterschiedliche Erfolge erwarten: Handelt es sich um eine Hyperthyreose vom Typ des "Morbus Basedow", so ist es durch Operation oder ^{131}J -Therapie zwar möglich, einen Schilddrüsenhormonüberschuß und die damit verbundenen funktionellen Folgen zu mildern, jedoch können die

extrahypophysären Schilddrüsenstimulatoren und somit die eigentlichen Ursachen der Krankheit nicht beseitigt werden. Im Gegensatz dazu handelt es sich beim autonomen Adenom um eine lokalisierte Erkrankung der Schilddrüse. Operation und ^{131}J -Therapie ermöglichen eine gezielte, kausale Behandlung des Krankheitsbildes und eine Heilung des Patienten.

2.

FRAGESTELLUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, den Erfolg der ^{131}J -Therapie des autonomen Adenoms zu beurteilen. Zunächst wurde untersucht, ob durch die ^{131}J -Therapie das autonome Adenom szintigraphisch ausgeschaltet werden konnte und ob die normale schmetterlingsförmige Schilddrüsenfigur nach ^{131}J -Therapie wieder zum Vorschein kam. In diesem Zusammenhang interessierte auch die Frage nach der posttherapeutischen Veränderung der Schilddrüsengröße, nach der zur Ausschaltung des autonomen Adenoms erforderlichen Anzahl von ^{131}J -Behandlungen, nach der eventuellen Abhängigkeit von der während der Therapie verabreichten Dosis, nach der posttherapeutischen Aktivitätsaufnahme ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) in das paranoduläre Gewebe sowie die Frage, ob sich mit Hilfe der Planimetrie eine Dosis aus der ehemaligen Fläche des autonomen Adenoms errechnen läßt, die sich von der während der Therapie verabreichten Dosis unterscheidet. Die Frage nach der szintigraphischen Ausschaltung des autonomen Adenoms wurde dabei immer mit der Frage nach der Beseitigung eines vor der Therapie vorhandenen peripheren Schilddrüsenhormonüberschusses verknüpft.

Die funktionelle Prüfung des therapeutischen Ergebnisses erfolgte mit Hilfe des TRH-Stimulationstests und der radioimmunologischen TSH-Bestimmung. Als funktionelles Einteilungskriterium wurde die TSH-Antwort auf die TRH-Stimulation benützt, da die Normalisierung der TSH-Sekretion die Beseitigung eines Schilddrüsenhormonüberschusses anzeigt und eine vermehrte TSH-Sekretion einen peripheren Schilddrüsenhormonmangel dokumentiert (60, 67, 75, 77, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 120, 121). Es bestand also die Frage, ob die szintigraphische Ausschaltung des autonomen Adenoms mit einer Wiederherstellung der normalen Schilddrüsenfigur und gleichzeitig mit einem meßbaren TSH-Anstieg einherging.

Da bekannt ist, daß die ^{131}J -Therapie in einem gewissen Prozentsatz zur Entstehung einer Hypothyreose führt, wurde weiterhin ein besonderes Augenmerk auf einen iatrogenen Schilddrüsenhormonmangel gerichtet.

Während bisher jedoch nur das ausgeprägte Bild einer Hypothyreose mit manifesten klinischen Zeichen eines Schilddrüsenhormonmangels faßbar war, kann inzwischen mit Hilfe erhöhter basaler TSH-Spiegel bzw. einer erhöhten Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH eine sogenannte präklinische Hypothyreose diagnostiziert werden. HALL (32) hat diese präklinische Hypothyreose definiert als ein Stadium der Hypothyreose, in dem klinisch keine Zeichen eines Schilddrüsenhormonmangels erkennbar sind und die üblichen Schilddrüsenfunktionsprüfungen normal ausfallen, aber bereits ein erhöhter basaler TSH-Spiegel und/oder ein erhöhter TSH-Anstieg nach TRH-Belastung besteht. Da aus Untersuchungen der Hyperthyreose vom Typ des "Morbus Basedow" nach ^{131}J -Therapie auf die Bedeutung der Bestimmung des Gesamt- T_3 sowie auf posttherapeutische Verschiebungen im Verhältnis von Gesamt- T_4 und Gesamt- T_3 aufmerksam gemacht wurde (16, 89), sollten auch die T_3 -Spiegel bei Patienten nach ^{131}J -Therapie von autonomen Schilddrüsenadenomen untersucht werden.

Aus den gewonnenen Ergebnissen dieser Untersuchungen resultierte schließlich die Frage nach der Berechtigung einer Schilddrüsenhormonsubstitution nach ^{131}J -Therapie des autonomen Adenoms.

3.

DEFINITION DES AUTONOMEN ADENOMS

Ein autonomes Adenom ist ein meist knotig vergrößertes, tastbares Areal der Schilddrüse, das unabhängig von der Stimulation durch das thyreotrope Hypophysenvorderlappenhormon TSH (Thyroidea-stimulierendes Hormon) Schilddrüsenhormone bildet und freisetzt (4, 40, 64, 90, 124). Wenn die aus dem autonomen Adenom freigesetzte Menge an Schilddrüsenhormonen einen gewissen kritischen Grenzwert nicht überschreitet, bleibt die thyreotrope Stimulation erhalten (87, 100). Im szintigraphischen Bild wird in diesem Fall neben dem autonomen Adenom noch das paranoduläre Gewebe dargestellt (- kompensiertes autonomes Adenom -). Ab einer gewissen Menge von Schilddrüsenhormonen in der Peripherie wird über einen negativen Rückkopplungsmechanismus die endogene TSH-Sekretion supprimiert (40, 43, 60, 75, 77, 83, 86, 87, 88, 120). Aus dieser Situation resultiert ein szintigraphisches Bild, das nur das autonome Adenom zur Darstellung bringt, während das ruhiggestellte paranoduläre Gewebe nicht zur Darstellung gelangt (- dekompenziertes autonomes Adenom -) (40).

4.

SZINTIGRAPHISCHE DIAGNOSTIK DES AUTONOMEN ADENOMS

Obwohl die funktionelle Diagnostik des autonomen Adenoms der Schilddrüse heute durch endokrinologische Methoden präzisiert wurde, ist der szintigraphische Nachweis des autonomen Adenoms immer noch ein Hauptbestandteil der Diagnostik (4, 64, 100, 123). Auf Grund dieser Tatsache werden auch viele autonome Adenome als sogenannte "warme" oder "heiße" Knoten zum ersten Mal im ^{99m}Tc Technetium- (oder ^{131}J Jod-) Szintigramm entdeckt.

4.1.

Szintigraphische Einteilungskriterien
des autonomen Adenoms

Die szintigraphische Einteilung erfolgt auf Grund des Verhältnisses der Impulsrate über dem "heißen" Knoten zur Impulsrate über dem paranodulären Gewebe (40). Nimmt das paranoduläre Gewebe weniger als 10 % der Aktivität des "heißen" Knotens auf, so wird von einem dekompensierten autonomen Adenom gesprochen. Bei einer Speicherung im paranodulären Gewebe zwischen 10 % und 20 % liegt ein autonomes Adenom vom Übergangstyp vor. Bei einer Speicherung von über 20 % im paranodulären Gewebe schließlich wird von einem kompensierten autonomen Adenom gesprochen.

5. KOMPENSIERTES AUTONOMES ADENOM

5.1. Funktionelle Kriterien

Entsprechend dem szintigraphischen Bild ist die endogene TSH-Sekretion normal (83, 86, 87, 120). Bei normalen basalen TSH-Spiegeln kommt es nach Gabe von 200 µg TRH i.v. zu einem normalen TSH-Anstieg nach 30 Minuten. Dieser normalen TSH-Stimulierbarkeit entspricht auch ein meist normaler Schilddrüsenhormonspiegel in der Peripherie.

5.2. Diagnostik

Da außer der normalen TSH-Stimulierbarkeit auch die Gesamtspiegel an Schilddrüsenhormonen meist normal sind, muß die Autonomie des kompensierten Adenoms durch den sogenannten Suppressionstest nachgewiesen werden.

Zur Suppression verabreicht man entweder 60 µg Trijodthyronin (7 Tage vor und an den 3 Tagen während des zweiten Radiojodtests) (34) oder 3 mg Thyroxin als einmalige Dosis 7 Tage vor dem zweiten Radiojodtest (68). Der erste Radiojodtest erfolgt drei bis vier Wochen vor der Suppression. Dabei werden im Szintigramm die Impulsraten über dem "heißen" Knoten sowie über dem paranodulären Gewebe bestimmt. Nach der Suppression kommt szintigraphisch das Adenom deutlicher zur Darstellung, da nur das paranoduläre Gewebe supprimiert ist, was sich auch durch erneute Impulsratenmessung bestätigen läßt.

Im Szintigramm erfolgt die Wahl der Einstelldaten stets entsprechend der maximalen Impulsrate, so daß nur ein Bild der relativen Verteilung der verabreichten Aktivität entsteht und keine Aussagen über den Grad der Suppression gemacht werden können. Um Aufschluß hierüber zu erhalten und die Diagnostik des kompensierten autonomen Adenoms zuverlässiger zu gestalten, ist die Messung der Speicherung vor und nach Suppression erforderlich (40). So zeigt das Szintigramm die regionale relative Verteilung, der Speicherungstest quantitativ die Suppression über dem gesamten Organ an.

6. DEKOMPENSIERTES AUTONOMES ADENOM

6.1. Funktionelle Kriterien

Entsprechend dem szintigraphischen Bild ist die endogene TSH-Sekretion supprimiert (6, 40, 43, 86, 87).

Der Nachweis der TSH-refraktären Suppression der TSH-Spiegel erfolgt heute mit Hilfe des TRH-Stimulationstestes mit radioimmunologischer TSH-Bestimmung (18). Dabei zeigen sich supprimierte basale TSH-Spiegel, die sich auch durch die Gabe von TRH nicht in den Messbereich der radioimmunologischen Nachweismethode stimulieren lassen (6, 40, 43, 86, 87). Da jedoch der Nachweis der Suppression der TSH-Spiegel nicht unbedingt das Vorliegen einer Hyperthyreose zur Voraussetzung hat (6, 19, 43, 51, 60, 76, 87), muß die aktuelle Funktionslage durch die Bestimmung der Schilddrüsenhormonspiegel im Serum geklärt werden.

Als pathophysiologische Erklärung der TSH-Suppression kommen folgende Möglichkeiten in Betracht:

6.1.1. "Klassische" Hyperthyreose

Die Suppression der TSH-Spiegel kommt durch eine erhöhte Sekretion beider Schilddrüsenhormone T_4 und T_3 aus dem dekompenzierten autonomen Adenom zustande. Die Gesamt- T_4 - und die Gesamt- T_3 -Spiegel sind gleichzeitig erhöht (51, 64, 77, 83, 86, 87, 120).

6.1.2. T_3 -Hyperthyreose

Hierbei handelt es sich um eine Suppression des TSH durch isoliert erhöhte T_3 -Spiegel bei normalen oder sogar erniedrigten T_4 -Spiegeln sowie normalem TBG-Gehalt im Serum (6, 42, 43, 44, 45, 51, 70, 71, 86, 92, 105, 109, 110, 119, 120). Mit dieser Form der Hyperthyreose muß besonders in Gebieten mit endemischem Jodmangel gerechnet werden (45, 81, 92, 109).

6.1.3. Persistierende Suppression

Im Fall der sogenannten persistierenden Suppression handelt es sich um eine Langzeitsuppression der endogenen TSH-Spiegel bei

peripherer euthyreoter Stoffwechsellaage, d.h. bei normalem T_3 - und T_4 -Gehalt und normalem TBG im Serum (12, 22, 67, 75, 86, 88, 96).

6.1.4. T_3 -Grenzhyperthyreose

Schließlich findet man bisweilen auch supprimierte TSH-Spiegel bei Patienten mit normalen T_4 -Spiegeln sowie T_3 -Spiegeln, die oberhalb des Normalbereichs, aber im Bereich der Patienten mit blander Struma liegen. Diese Konstellation entspricht dem Befund einer sogenannten T_3 -Grenzhyperthyreose (51).

Diese eben genannten pathophysiologischen Möglichkeiten der TSH-Suppression machen auch auf die große Bedeutung aufmerksam, die der radioimmunologischen Bestimmung des Trijodthyronins zukommt (6, 41, 43, 49, 50, 51, 81, 86, 89, 92, 105, 109, 110, 120, 121).

6.2. Diagnostik

Besteht auf Grund des szintigraphischen Befundes der Verdacht auf ein dekompenziertes autonomes Adenom, so muß die Basisuntersuchung, bestehend aus dem ^{99m}Tc -Szintigramm sowie der Schilddrüsenhormonbestimmung, sofort erweitert werden (40). Als zusätzliche Mittel zur Sicherung der Diagnose sind dabei zu fordern:

- Der szintigraphische Nachweis des paranodulären Schilddrüsengewebes. Dieser sollte heute mit Hilfe der sogenannten empfindlichkeitsmodulierten Schilddrüsenzintigraphie (123) erfolgen. Diese Methode basiert auf der Tatsache, daß endokrine Organe auch ohne glandotrope Stimulation eine Basalsekretion aufrechterhalten. Daher weist auch das paranoduläre Gewebe, das nicht durch TSH stimuliert wird, eine Minimalfunktion auf, welche durch das übersteuerte Szintigramm aufgedeckt wird (123). Auf die Stimulation der Schilddrüse mit exogen verabreichtem TSH sollte heute verzichtet werden, da durch eine TSH-Injektion eine nachfolgende kritische Erhöhung der Schilddrüsenhormonspiegel entstehen kann (37, 38, 58).

- Der Nachweis des paranodulären Schilddrüsengewebes muß bei der Diagnostik überdies mit dem bereits erwähnten Nachweis der endogenen TSH-Suppression sowie mit der Bestimmung der Schilddrüsenhormonspiegel im Serum gekoppelt werden.

7. METHODIK

7.1. Erfassung des Patientenguts

Die Patienten, die in der Zeit zwischen Januar 1964 und Oktober 1975 wegen eines autonomen Adenoms mit ^{131}Jod behandelt worden waren, wurden schriftlich zu einer Nachuntersuchung aufgefordert. Mit Hilfe eines Rückantwortformulars konnte der vorgeschlagene Untersuchungstermin geändert werden, um möglichst viele der Behandelten nachuntersuchen zu können. Patienten, die Schilddrüsenhormonpräparate einnahmen, wurden aufgefordert, die Substitutionstherapie drei Wochen vor der Kontrolluntersuchung zu unterbrechen. Außerdem wurden nur Patienten einbestellt, bei denen die ^{131}J -Therapie mindestens 6 Monate zurücklag.

7.2. Durchführung der ^{131}J -Therapie

Die zur ^{131}J -Therapie autonomer Adenome erforderliche Aktivität (mCi) errechnet sich nach der Formel von DOERING und KRAMER (15) wie folgt:

$$\text{Akt. (mCi)} = \frac{\text{Adenomgewicht (gr)} \cdot \text{Strahlendosis (rd)}}{165,3 \cdot U_{\text{max}} (\%) \cdot \text{HWZ}_{\text{eff}} (\text{Tage})}$$

Da einige Autoren, besonders im angelsächsischen Raum, in mCi pro Gramm Schilddrüsengewebe dosieren (2, 72, 74, 106), bringt Tab. 1 eine Übersicht über die mittleren verabreichten Aktivitäten während der ^{131}J -Therapie des in dieser Arbeit berücksichtigten Patientenguts.

	1 x 40 000 rd	1 x 30 000 rd	1 x <30 000 rd	mehrfach >40 000 rd
normale TSH- Stimulierbark.	39,0 $\pm$ 18,5	18,8 $\pm$ 11,2	17,65 $\pm$ 9,3	36,3 $\pm$ 33,5
erhöhte TSH- Stimulierbark.	48,2 $\pm$ 15,6	28,75 $\pm$ 13,8	-	27,8 $\pm$ 7,8

Tab. 1: Verabreichte Aktivität (mCi, $\bar{x} \pm s$) in Abhängigkeit von der Dosis (rd) und der Funktionslage nach ^{131}J -Therapie.

Bei allen Patienten wurde das Adenomgewicht vor der ^{131}J -Therapie anhand des Vergleichs von Palpationsbefund und Szintigramm geschätzt.

Als Dosis (rd) wurden von 1964 bis 1973 30 000 rd und in einigen Fällen auch geringere Dosen verwendet. Seit 1973 wurde jedoch stets eine Dosis von 40 000 rd zur Therapie angesetzt.

Die in der obengenannten Formel enthaltene maximale Speicherung (U_{max}) sowie die effektive Halbwertszeit (HWZ_{eff}) des ^{131}J wurden jeweils dem ^{131}J -Zweiphasentest entnommen.

Bei kompensierten autonomen Adenomen wurde die ^{131}J -Therapie unter medikamentöser Suppression des normalen, paranodulären Gewebes durchgeführt. Die Patienten erhielten mindestens sechs Tage vor und auch während der Therapie täglich 60 μg Trijodthyronin. Diese Suppression wurde früher bisweilen bis vier Wochen nach Therapie fortgesetzt. Hierauf wurde jedoch seit 1971 verzichtet.

Da bei den dekompenzierten autonomen Adenomen die Aktivitätsaufnahme in das paranoduläre Gewebe weniger als 10 % beträgt und das paranoduläre Gewebe durch die überschießende Hormonproduktion des autonomen Adenoms ruhiggestellt ist, wurde in diesen Fällen die ^{131}J -Therapie ohne Schilddrüsenhormongabe durchgeführt.

Bei den autonomen Adenomen vom Übergangstyp sowie bei den multiplen autonomen Adenomen wurde jeweils im Einzelfall über die medikamentöse Suppression des paranodulären Gewebes entschieden.

7.3. Klinische Untersuchungen

Anamnese

Bei der Erhebung der Anamnese wurde nach den häufigsten subjektiven Beschwerden im Sinne einer Hyper- oder Hypothyreose gefragt (54, 55, 61, 90, 99, 100, 113). Besonderer Wert wurde dabei auf folgende Punkte gelegt:

- innere Unruhe
- leichte Ermüdbarkeit
- reduzierte Leistungsfähigkeit
- stenokardische Beschwerden
- Schwitzen oder Schweißausbrüche
- feuchtwarme oder kalte Hände
- Wärme-, Kälte-(un)-empfindlichkeit
- Zu- oder Abnahme des Halsumfanges
- Atem- oder Schluckbeschwerden
- Gewichtsveränderung
- Appetit
- Diarrhoen bzw. Obstipation

Außerdem wurde jeder Patient nach sogenannten Störfaktoren für die nachfolgenden Untersuchungen befragt, wie z.B. der Einnahme von jodhaltigen Medikamenten, nach eventuellen Untersuchungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln oder auch nach dem Verzehr von jodhaltigem Speisesalz.

Körperliche Untersuchung

Dabei wurde der Blutdruck bestimmt, der Puls und der Halsumfang gemessen sowie die Schilddrüse palpiert.

Zusammen mit der nachfolgenden Schilddrüsenszintigraphie wurde festgestellt, ob eine Struma vorlag. Dabei wurde nach der WHO-Einteilung (65, 104) vorgegangen:

- Grad 0 = kein Kropf
- Grad I = palpabler Kropf, bei normaler Kopfhaltung nicht sichtbar
- Grad II = sicht- und tastbarer Kropf
- Grad III = sehr großer Kropf.

Eine weitere Unterteilung erfolgte in:

Struma diffusa I - III

Struma diffusa partim nodosa I - III

Struma nodosa I - III

7.4. Szintigraphische Diagnostik

Bei der zweiten Blutentnahme während des TRH-Tests (s.u.) wurden den Patienten 0,2 - 0,5 mCi ^{99m}Tc Technetium-pertechnetat injiziert. Anschließend wurde nach etwa 10 Minuten die Color-Szintigraphie durchgeführt. Die Abgrenzung der Schilddrüsenfläche von der Untergrundstrahlung erfolgte bei 15 % der maximalen Impulsrate. Die Aktivitätsaufnahme in das paranoduläre Gewebe wurde mit dem Szintigraphiegerät bestimmt und mit derjenigen des "Adenoms" verglichen. Das Adenom galt als ausgeschaltet, wenn die über dem Adenom gemessene Impulsrate kleiner oder gleich groß war wie die Impulsrate über dem paranodulären Gewebe. Szintigraphisch ergaben sich somit folgende Möglichkeiten:

- Adenom vollständig ausgeschaltet (kalter Bezirk bzw. kalter Knoten)
- Adenom nicht vollständig ausgeschaltet (warmes Areal bzw. warmer Knoten)
- Adenom nicht ausgeschaltet (heißer Knoten)
- Rezidiv nach vorheriger Ausschaltung (Wiederauftreten des heißen Knotens nach vorherigem normalem Szintigramm)

Außerdem sollte nach Ausschaltung des autonomen Adenoms szintigraphisch wieder die normale schmetterlingsförmige Schilddrüsenfigur erkennbar werden.

7.5. Planimetrische Berechnung des Adenomgewichts

Aus der Krankengeschichte jedes Patienten wurde dasjenige Szintigramm herausgesucht, welches das autonome Adenom vor der ^{131}J -Therapie zeigte. Mit Hilfe dieses Szintigramms wurde die Fläche (F) des autonomen Adenoms planimetrisch bestimmt und anhand der Formel

$$G = 0,326 \cdot \sqrt[2]{F^3} \quad (15)$$

das Volumen des autonomen Adenoms errechnet. Bei einem spezifischen Gewicht von 1 - wie es allgemein für Gewebe angenommen wird - entspricht das Volumen dem Gewicht.

Dieses planimetrisch errechnete Gewicht des autonomen Adenoms wurde dem Gewicht des autonomen Adenoms gegenübergestellt, das durch Palpation und anschließenden Vergleich mit dem Szintigramm vor der ^{131}J -Therapie geschätzt worden war. Die Berechnung der Aktivität erfolgte stets anhand des geschätzten Gewichts. Somit konnte aus dem Verhältnis von geschätztem und planimetrisch bestimmtem Gewicht auch das Verhältnis der entsprechenden Dosen nachträglich mit folgender Formel errechnet werden:

$$\text{Dosis}_{\text{planimetrisch}} = \text{Dosis}_{\text{geschätzt}} \times \frac{\text{Adenomgewicht geschätzt}}{\text{Adenomgewicht planimetrisch}}$$

7.6. Funktionsdiagnostik

7.6.1. Gesamt-Thyroxin-Bestimmung im Serum (T_4 -CPBA)

Die Bestimmung der Gesamt- T_4 -Spiegel (T_4) im Serum wurde nach dem Prinzip der kompetitiven Proteinbindungsanalyse mit dem Verfahren von HORN und Mitarbeitern (47, 48, 49) durchgeführt. Diese Methode ist spezifisch für die Bestimmung der T_4 -Spiegel und unabhängig von Jodkontaminationen des Serums (64, 82). Änderungen der T_4 -Spiegel unabhängig von der Schilddrüsenfunktion sind bei Vermehrung oder Verminderung des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) durch endogene oder exogene Ursachen sowie durch die Veränderung der Bindungsverhältnisse zwischen TBG und Schilddrüsenhormonen durch verschiedene Medikamente möglich (53, 64, 82).

Normalbereich: 4,7 - 10,1 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

7.6.2. Radioimmunologische Bestimmung des Gesamt-Trijodthyronins (T_3 -RIA) im Serum

Die radioimmunologische Bestimmung des Gesamt- T_3 (T_3) erfolgte nach der Methode von HORN und Mitarbeitern (48, 49, 50, 51) nach vorheriger Extraktion des T_3 aus dem Serum und Abtrennung vom T_4 . Die Bedeutung der Bestimmung der T_3 -Spiegel wird besonders deutlich bei der Diagnostik einer T_3 -Hyperthyreose oder der Abgrenzung einer sogenannten relativen T_3 -Mehrsekretion (51, 85, 86).

Mit Hilfe dieser T_3 -Mehrsekretion versucht die Schilddrüse bei Jodmangel einen relativen oder absoluten T_4 -Mangel zu kompensieren wie er z.B. bei Patienten mit blander Struma (10, 14, 28, 29, 45, 51, 52, 80, 81, 85, 86, 92, 103, 109, 111, 112, 116, 121) oder im Vorstadium einer Hypothyreose vorkommt.

Normalbereich: 80 - 150 ng/100 ml.

7.6.3. Berechnung des T_3/T_4 -Quotienten

Dieser Quotient zeigt Verschiebungen im Verhältnis von T_3 zu T_4 . Eine Erhöhung des Quotienten ist z.B. Ausdruck einer kompensatorischen T_3 -Mehrsekretion bei relativem Mangel an T_4 bei gleichzeitig normaler oder erhöhter TSH-Stimulierbarkeit, oder einer T_3 -Hyperthyreose bei fehlender Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel (25, 51, 52, 70, 112).

Normalbereich: 9,7 - 26,5 $\times 10^{-3}$

7.6.4. T_3 -in vitro-Test

Die Durchführung dieses Tests erfolgte nach dem automatisierten Verfahren von HORN und Mitarbeitern (47, 49). Dieser Test gibt einen indirekten Hinweis auf die Höhe der Schilddrüsenhormon-bindenden Proteine im Serum. Es besteht eine negative Korrelation zwischen TBG und T_3 -in vitro-Test und eine positive Korrelation zwischen T_4 und T_3 -in vitro-Test bei normalen Proteinbindungsverhältnissen im Serum (53).

Normalbereich: 32 % - 42 %.

7.6.5. Index des freien Thyroxins (f T_4 -Index)

Auf Grund der inversen Beziehung zwischen TBG-bedingten Änderungen von T_4 und dem T_3 -in vitro-Test erhält man durch Multiplikation des T_4 -Spiegels mit dem Ergebnis des T_3 -in vitro-Tests den Index des freien Schilddrüsenhormons (f T_4 -Index) als indirektes Maß für die freien Schilddrüsenhormone im Serum (11, 46, 49, 64, 94, 108). Dieser Index erlaubt daher indirekt die Beurteilung der

Schilddrüsenfunktion, besonders bei Veränderungen der Schilddrüsenhormon-bindenden Proteine im Blut - er entspricht jedoch nicht der Konzentration an freiem Schilddrüsenhormon.

Normalbereich: 2,0 - 3,8

7.6.6. TRH-Test mit radioimmunologischer TSH-Bestimmung

Nach Entnahme einer Blutprobe zur Bestimmung des basalen TSH-Spiegels und der Schilddrüsenhormone erhielten die Patienten 200 µg TRH intravenös injiziert. Eine zweite Blutentnahme erfolgte 30 Minuten nach der TRH-Injektion. Auch hierbei wurde der TSH-Spiegel gemessen. Das Ergebnis der TRH-Stimulation wurde als Anstieg der Serum-TSH-Spiegel zur 30. Minute angegeben ($TSH_{30 \text{ min}} - TSH_{\text{basal}} = TSH\text{-Anstieg}$).

Die TSH-Spiegel im Serum wurden mit einer von F.ERHARDT und Mitarbeitern optimierten Doppelantikörpermethode radioimmunologisch bestimmt (18).

Der Normalbereich für die basalen TSH-Spiegel liegt zwischen der unteren Nachweisgrenze der Methode und 3,8 µE/ml und für den TSH-Anstieg zwischen 2,7 und 23,6 µE/ml.

7.6.6.1. Normale TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test

Eine normale Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel und somit eine euthyreote Funktionslage liegt vor, wenn

TSH basal $\leq$ 3,8 µE/ml und/oder der
TSH-Anstieg im Bereich von 2,7 - 23,6 µE/ml

liegt.

7.6.6.2. Erhöhte TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test

Von einer erhöhten TSH-Stimulierbarkeit wird gesprochen, wenn

TSH basal $>$ 3,8 µE/ml und/oder der
TSH-Anstieg $>$ 23,6 µE/ml ist.

7.6.6.3. Verringerte TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test

Schließlich liegt eine verringerte oder fehlende TSH-Stimulierbarkeit vor, wenn

TSH basal niedrig bzw. unter der Nachweisgrenze
der Methode liegt und/oder der

TSH-Anstieg $< 2,7 \mu\text{E/ml}$ ist bzw. nicht meßbar ist.

Die Bedeutung der TSH-Bestimmung vor und nach TRH-Stimulation liegt in der Tatsache, daß die TSH-Spiegel auch bei Patienten mit behandelten autonomen Adenomen unabhängig von Verschiebungen im Verhältnis von T_3 und T_4 zueinander und unabhängig von Veränderungen in der Proteinbindung der Schilddrüsenhormone Aussagen über eine normale, erhöhte oder verminderte Schilddrüsenhormonversorgung des Organismus zulassen. So wird z.B. gerade in Gebieten mit endemischem Jodmangel sowie bei Patienten mit einer blanden Struma ein relativer Mangel an T_4 gefunden (14, 28, 52, 80, 81, 84, 85, 86, 92, 103, 111, 112, 117, 121). Ob eine in diesen Fällen beobachtete Mehrsekretion von T_3 imstande ist, diesen T_4 -Mangel zu kompensieren und somit eine euthyreote Funktionslage aufrecht zu erhalten, läßt sich nur anhand des TRH-Tests klären. Eine euthyreote Funktionslage ist dabei stets mit normalen basalen TSH-Werten sowie mit einem normalen TSH-Anstieg nach Gabe von TRH verbunden (83, 84, 85, 86, 87).

Andererseits kann auch der Fall eintreten, daß die peripheren Schilddrüsenhormonspiegel im Bereich der Norm liegen, die basalen TSH-Spiegel jedoch erhöht und/oder verstärkt durch TRH stimulierbar sind. In diesem Fall muß eine sogenannte latente oder präklinische Hypothyreose diagnostiziert werden (32, 86, 88). Ist diese erhöhte TSH-Stimulierbarkeit mit stark erhöhten basalen TSH-Spiegeln und erniedrigten T_4 -Spiegeln bei eventuell noch normalen T_3 -Spiegeln verbunden, so kann auch auf das Vorliegen einer primären (thyreogenen) Hypothyreose geschlossen werden, bei welcher sich ein echter peripherer Schilddrüsenhormonmangel nachweisen läßt (83, 86, 88, 121).

Besonders wichtig ist der TRH-Test für die Diagnose einer Hyperthyreose. Für alle Formen einer Schilddrüsenüberfunktion gilt dabei, daß die basalen TSH-Spiegel unter der Nachweisgrenze der

Methode liegen und nach Stimulation mit TRH nicht ansteigen (83, 86, 87, 88, 120). Dieser Befund ist besonders wichtig zur Differentialdiagnose zwischen einer T_3 -Hyperthyreose und einer kompensatorischen T_3 -Mehrsekretion.

7.6.7. Serumcholesterin

Als unspezifischer Parameter der Schilddrüsenhormonwirkung wurde bei jedem Patienten das Serumcholesterin bestimmt.

7.7. Bestimmung und Aufbewahrung der Proben

Die Bestimmung des T_4 , des T_3 -in vitro-Tests, die radioimmunologische Bestimmung der TSH-Spiegel sowie die Bestimmung des Serumcholesterins erfolgten im routinemäßigen Labordurchlauf am Tag nach der Untersuchung, da diese Werte für die Diagnostik aktuell zur Verfügung stehen mußten.

Im Gegensatz dazu wurden zur Bestimmung des T_3 die Seren tiefgefroren und anschließend in einer Serie bestimmt.

7.8. Statistische Methoden

7.8.1. Mittelwerte

Die in der Arbeit verwendeten Mittelwerte wurden jeweils angegeben als Mittelwert $\pm$ 1-fache Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$).

7.8.2. Normalbereiche

Die in der Arbeit verwendeten Normalbereiche wurden jeweils angegeben als Mittelwert $\pm$ 2-fache Standardabweichung ($\bar{x} \pm 2s$).

7.8.3. Vergleich verschiedener Patientenkollektive mit dem t-Test nach Student

Der Vergleich zweier Patientenkollektive mit Berechnung der statistischen Signifikanz (p) erfolgte nach dem t-Test. Als statistisch signifikant wurde ein Ergebnis bezeichnet, wenn $p \leq 0,05$ war.

7.9. Einteilung der Ergebnisse

Die Einteilung der Behandlungsergebnisse erfolgte nach morphologischen und funktionellen Gesichtspunkten:

- dem szintigraphischen Befund, mit einer weiteren Unterteilung in
 - dekompensierte autonome Adenome
 - autonome Adenome vom Übergangstyp (+ multiple)
 - kompensierte autonome Adenome
- den Schilddrüsenhormonspiegeln und dem TRH-Test.

Das Ergebnis der Bestimmung der basalen TSH-Spiegel und des TSH-Anstiegs wurde jeweils mit dem szintigraphischen Ergebnis verglichen und beide Befunde auf Übereinstimmung überprüft.

Die Therapie wurde als erfolgreich gewertet, wenn:

1. Das Szintigramm keinen "heißen" Knoten mehr zeigte bzw. das paranoduläre Gewebe wieder zur Darstellung kam, und
2. der TSH-Spiegel normal stimulierbar war.

In diesem Fall stimmte also das szintigraphische Ergebnis mit der funktionellen Prüfung überein.

Darüber hinaus erfolgte eine weitere Unterteilung des Krankenguts nach folgenden Gesichtspunkten:

- normale Stimulierbarkeit
- erhöhte Stimulierbarkeit
- verminderte Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel.

8. EIGENES KRANKENGUT

8.1. Patientenanzahl

Insgesamt 338 Patienten, die wegen eines autonomen Adenoms der Schilddrüse mit ^{131}J behandelt worden waren, wurden schriftlich zu einer Nachuntersuchung aufgefordert. Wie Tabelle 2 zeigt, verblieb aus dem Patientengut eine Anzahl von 185 Patienten, die für diese Studie verwertbar war.

Gesamtzahl	n = 338
<u>davon:</u>	
verstorben	n = 27
aus verschiedenen Gründen nicht nachuntersucht	n = 48
verschollen	n = 73
Störfaktoren	n = 4
retrospektive Revision der Diagnose	n = 3
statistisch auswertbar	n = 185

Tab. 2: Behandelte und nachuntersuchte Patienten.

8.2. Altersverteilung

Zum Zeitpunkt der ^{131}J -Therapie lag das Durchschnittsalter der Patienten bei $59,4 \pm 10,3$ Jahren, Die jüngste Patientin war 24 Jahre alt, die älteste Patientin war 84 Jahre alt (Abb. 1). Das Durchschnittsalter der Patienten bei der letzten Nachuntersuchung lag bei $65,2 \pm 10,3$ Jahren. Die Altersverteilung der Patienten bei der letzten Nachuntersuchung ist in Abb. 2 wiedergegeben.

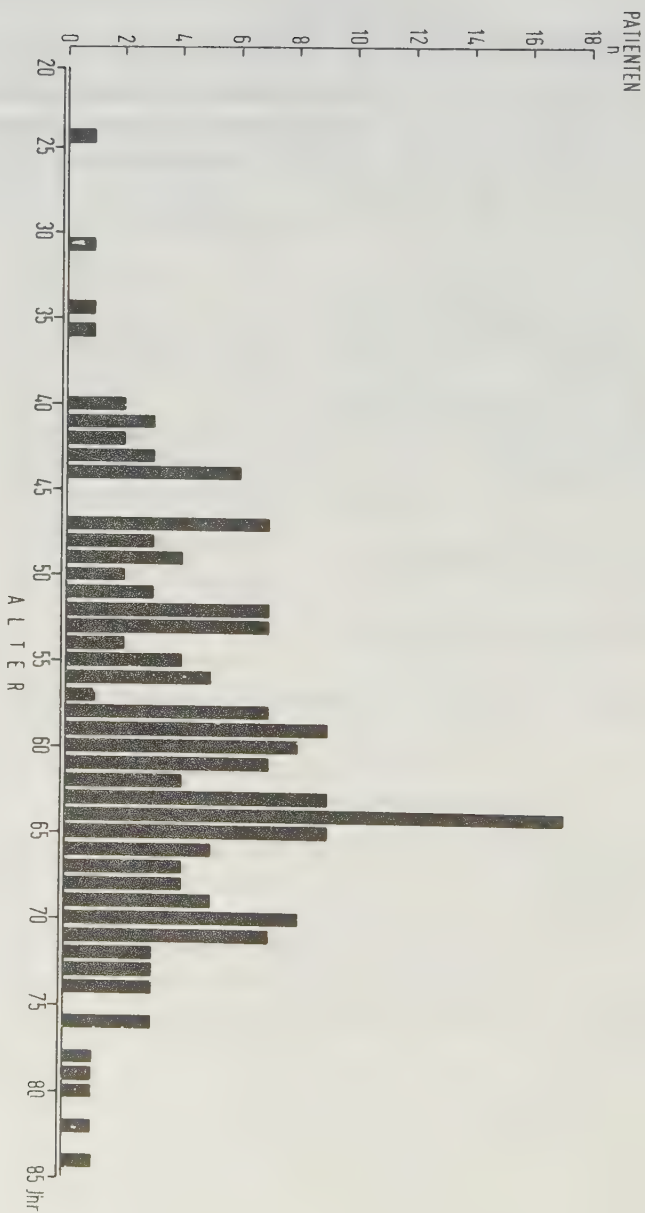


Abb. 1: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der ^{131}I -Therapie.

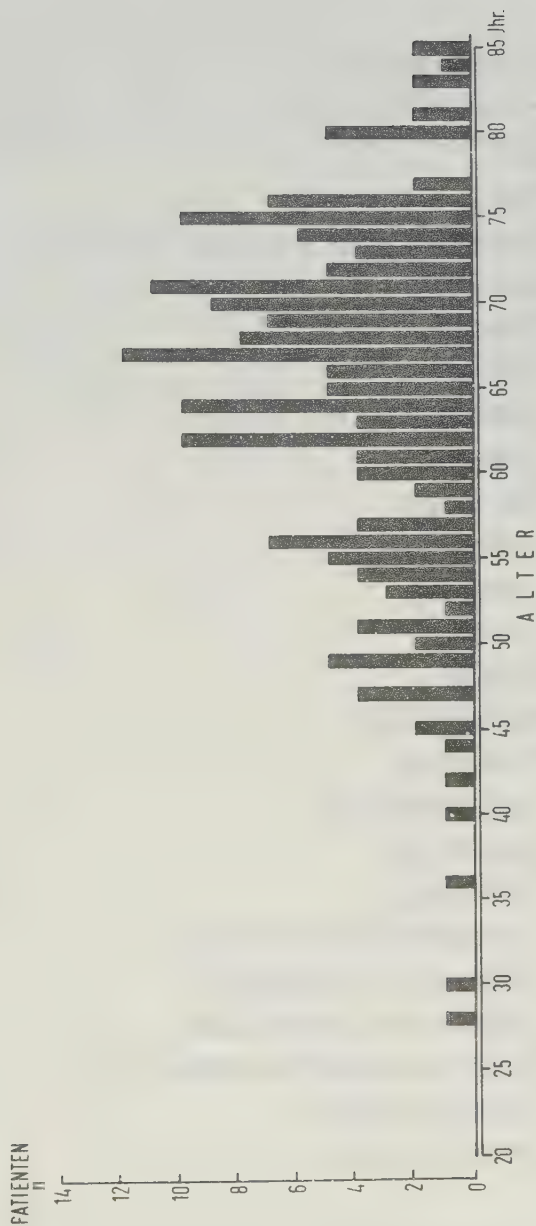


Abb. 2: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung.

8.3. Geschlechtsverteilung

149 von 185 hier betrachteten Patienten waren Frauen, das entspricht einem prozentualen Anteil von 80,5 %. 36 Patienten waren Männer.

8.4. Beobachtungszeitraum nach der ^{131}J -Therapie

Wie Abbildung 3 zeigt, konnten 185 Patienten nach der ^{131}J -Therapie des autonomen Adenoms über eine verschieden lange Zeit kontrolliert werden. Der mittlere Beobachtungszeitraum lag dabei bei 4,2 Jahren, wobei ein Patient 12 Jahre lang und 10 Patienten schon 1/2 Jahr nach Therapie nachuntersucht wurden.

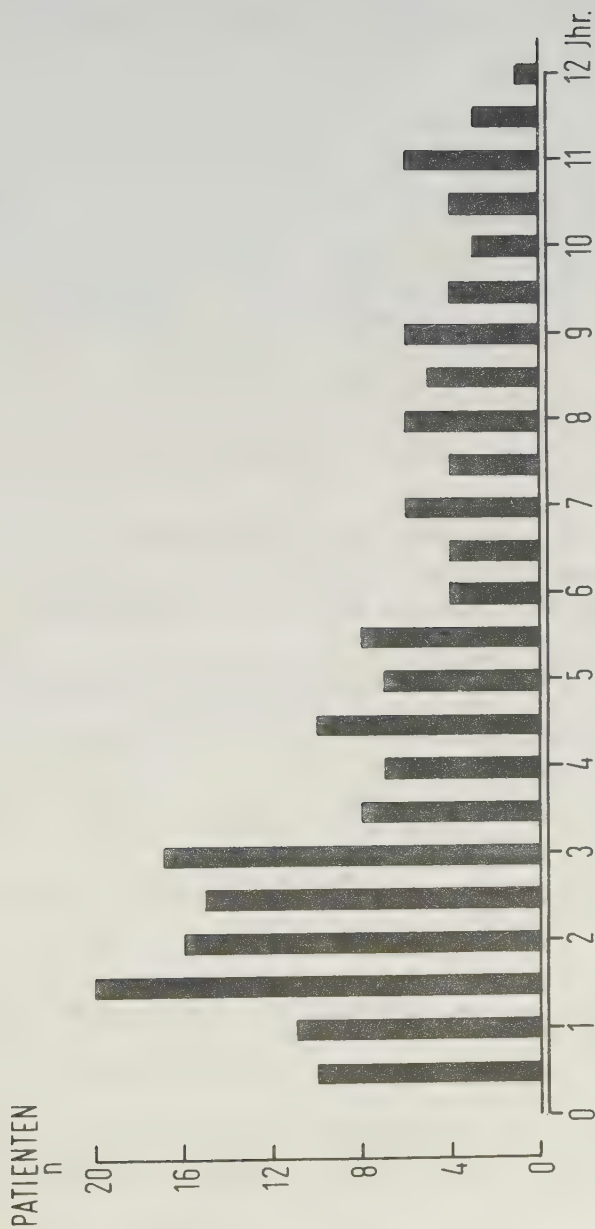


Abb. 3: Intervall zwischen ^{131}J -Therapie und letzter Nachuntersuchung (n=185).

8.5. Verteilung der Adenomformen

Tabelle 3 enthält die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Adenomformen bei den behandelten und nachuntersuchten Patienten.

	Anzahl n	%
dekompensierte	95	51,3
Übergangsform + multiple	11	5,9
	8	4,3
kompensierte	71	38,5
Gesamt	185	100

Tab. 3: Verteilung der einzelnen Adenomtypen im Krankengut.

8.6. Funktionslage vor der ^{131}J -Therapie

Die folgende Tabelle 4 schlüsselt bei diesen verschiedenen Adenomformen die Funktionslage vor der ^{131}J -Therapie auf.

	Euthyreose + Anzahl (n)	Hyperthyreose
dekompensierte n=95	33	62
Übergangsform + multiple n=19	9	10
kompensierte n=71	54	17

Tab. 4: Funktionslage der Patienten mit autonomen Schilddrüsenadenomen vor der ^{131}J -Therapie.

+ bedeutet normale periphere Thyroxin-Spiegel.

Demnach waren nur 2/3 der Patienten mit dekompenzierten autonomen Adenomen anhand der konventionellen Diagnostik als hyperthyreot

einzuordnen.

Hingegen wiesen ca. 1/3 der Patienten mit kompensiertem autonomen Adenom eine Hyperthyreose auf, während bei den Übergangsformen erwartungsgemäß die Hälfte hyperthyreot war.

Der verhältnismäßig hohe Anteil von Hyperthyreosen bei szintigraphisch kompensierten autonomen Adenomen könnte durch eine Selektion bedingt sein, die sich durch die Überweisung zur Therapie ergab. Die TSH-Spiegel dieser Patienten vor der ^{131}J -Therapie lagen nicht vor, so daß für diese Patienten eine Übereinstimmung zwischen erhöhten T_4 -Spiegeln und schon supprimierten TSH-Spiegeln bei noch speicherndem paranodulärem Gewebe nicht dokumentiert werden konnte.

9.

ERGEBNISSE

9.1. Übersicht über das Ergebnis der ^{131}J -Therapie autonomer Adenome der Schilddrüse

Wie die Übersichtstabelle 5 zeigt, konnten 161 autonome Adenome, d.h. 87 % des gesamten nachuntersuchten Krankenguts erfolgreich mit ^{131}J behandelt werden. In dieser Gruppe war das Adenom szintigraphisch ausgeschaltet und im TRH-Test ergab sich eine normale Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel.

Bei 20 Patienten, d.h. bei 10,8 % war das autonome Adenom ebenfalls szintigraphisch ausgeschaltet. Diese Patienten zeigten jedoch eine erhöhte Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel im TRH-Test.

Nicht ausgeschaltet war das autonome Adenom nach der ^{131}J -Therapie bei 4 Patienten und somit bei 2,2 % des Krankenguts. Dementsprechend waren in dieser Gruppe die TSH-Spiegel im TRH-Test nicht oder nur verringert stimulierbar. Da die letztgenannte Gruppe so klein ist, erscheint sie nicht in einigen der folgenden Tabellen. Auf einzelne Werte und Ergebnisse wird gesondert eingegangen.

	normale TSH-Stimulierbarkeit	erhöhte TSH-Stimulierbarkeit	verringerte TSH-Stimulierbarkeit	Gesamt
n	161	20	4	185
%	87	10,8	2,2	100

Tab. 5: Funktionslage nach ^{131}J -Therapie autonomer Adenome der Schilddrüse.

9.2. Klinische Nachuntersuchung

Die klinische Untersuchung erbrachte in keinem Fall einen eindeutigen Hinweis auf das Vorliegen einer Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion.

Bestand bei den Patienten vor der ^{131}J -Therapie eine Hyperthyreosesymptomatik, so gaben die Patienten bei der letzten Nachuntersuchung durchweg eine deutliche Besserung der Beschwerden an.

Bei anderen Patienten konnten etwaige Beschwerden nicht auf die Schilddrüse zurückgeführt werden, sondern waren mit anderen Krankheiten verbunden. Ein Bezug der Beschwerden, die bei der Nachuntersuchung geklagt wurden, zu der Schilddrüsenfunktion war besonders bei Patienten in höherem Alter nicht möglich.

9.3. Posttherapeutische Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel in Bezug zu den verschiedenen Adenotypen

Nur bei dekompensierten autonomen Adenomen fand sich in vier Fällen bei der Nachuntersuchung eine fehlende oder verringerte TSH-Stimulierbarkeit, die entweder auf eine persistierende Suppression oder auf eine Nichtausschaltung des autonomen Adenoms hinwies. 60 % der Patienten mit erhöhter TSH-Stimulierbarkeit hatten ursprünglich ein dekompensiertes, 40 % ein kompensiertes autonomes Adenom.

nach ^{131}J -Therapie	Adenomform vor ^{131}J -Therapie			
	dekompensiert	Übergangsform	kompensiert	
- normale	49,1	11,8	39,1	100 %
- erhöhte	60,0	-	40,0	100 %
- verringerte TSH-Stimulier- barkeit	100	-	-	100 %

Tab. 6: Posttherapeutische Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel in Bezug zu den verschiedenen Adenotypen in Prozent (n=185).

9.4. Änderung der Schilddrüsengröße nach ^{131}J -Therapie bei unterschiedlicher Funktionslage

In diesem Zusammenhang interessierte vor allen Dingen die Frage, ob eine Beziehung zwischen der Funktionslage der Schilddrüse nach ^{131}J -Therapie und der Größe bzw. der Form der Schilddrüse erkennbar war.

Da die ^{131}J -Therapie gelegentlich nicht nur das autonome Adenom trifft, sondern da es bisweilen auch zu einer geringen paranodulären Radiojodanreicherung kommt, war es von Bedeutung, ob die posttherapeutische Funktionslage der Schilddrüse mit einer Größenänderung einherging. So interessierte besonders, ob bei erhöhten TSH-Spiegeln ein Schilddrüsenwachstum und ob bei Ausschaltung des Adenoms und normalem TSH eine Größenabnahme nachweisbar wurden.

	normale TSH-Stimulierbarkeit (n=161)	erhöhte TSH-Stimulierbarkeit (n=20)	verringerte TSH-Stimulierbarkeit (n=4)
normale SD	24,2	55	-
Str.diff.I	29,8	25	-
Str.diff.II	6,2	-	(25)
Str.diff.III	-	-	-
Str.diff.p.nod.I	25,5	10	(50)
Str.diff.p.nod.II	11,8	10	(25)
Str.diff.p.nod.III	0,6	-	-
Str.nod.I	-	-	-
Str.nod.II	1,9	-	-
Str.nod.III	-	-	-
Gesamt	100 %	100 %	100 %

Tab. 7: Häufigkeit (%) der Schilddrüsenform und -größe bei unterschiedlicher Funktionslage nach der ^{131}J -Therapie.

Aus Tabelle 7, welche die Schilddrüsengröße der Funktionslage nach ^{131}J -Therapie gegenüberstellt, wird ersichtlich, daß bei normaler TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test 24 % der Patienten bei der letzten Nachuntersuchung eine nicht vergrößerte Schilddrüse hatten, während die Schilddrüse bei 76 % der Patienten überwiegend nur geringgradig vergrößert war.

Konnte im TRH-Belastungstest jedoch ein Schilddrüsenhormonmangel diagnostiziert werden, so war auffälligerweise in 55 % die Schilddrüse nicht vergrößert.

Patienten mit verringerter TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test wiesen in keinem Fall eine normal große Schilddrüse auf. Es handelte sich hier um große autonome Adenome, die nur teilweise ausgeschaltet werden konnten.

	normale TSH-Stimulierbarkeit (n=161)	erhöhte TSH-Stimulierbarkeit (n=20)	verringerte TSH-Stimulierbarkeit (n=4)
Verkleinerung der SD	32,9	65	(25)
unveränderte SD-Größe	64,6	30	(75)
Vergrößerung der SD	2,5	5	-
	100 %	100 %	100 %

Tab. 8: Veränderungen (%) der Schilddrüsengröße nach ^{131}J -Therapie bei unterschiedlicher Funktionslage.

Tabelle 8, welche die Veränderung der Schilddrüsengröße nach ^{131}J -Therapie des autonomen Adenoms in Abhängigkeit von der aktuellen Funktionslage darstellt, zeigt als weiteren wichtigen Hinweis bei 65 % der Patienten mit Schilddrüsenhormonmangel eine Verkleinerung der Schilddrüse. Dieser Befund weist darauf hin, daß bei der

Therapie das paranoduläre Gewebe eine Dosis erhielt, die möglicherweise auch zu einer Verkleinerung der Struma führte. Nur 30 % dieser Patienten hatten eine unveränderte Schilddrüsengröße.

Bei Patienten, die im TRH-Test normal stimulierbar waren, zeigte sich hingegen nur in ca. 33 % der Fälle eine Verkleinerung der Schilddrüse nach der ^{131}J -Therapie. Eine unveränderte Größe der Schilddrüse war jedoch in ca. 65 % mit einer normalen TSH-Stimulierbarkeit verbunden.

In der kleinen Gruppe der Patienten mit verringerter TSH-Stimulierbarkeit konnte bei einem Patienten eine posttherapeutische Schilddrüsenverkleinerung festgestellt werden. In diesem Fall hatte vermutlich das paranoduläre Gewebe relativ viel ^{131}J aufgenommen, so daß das Adenom nicht vollständig ausgeschaltet wurde.

Die seltene Vergrößerung der Schilddrüse bei normaler TSH-Stimulierbarkeit zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung kann z.B. Folge eines transitorischen Schilddrüsenhormonmangels sein oder auf einer erhöhten Empfindlichkeit einer jodarmen Schilddrüse gegenüber TSH (7, 83, 85) beruhen.

9.5. Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Dosis

Eine Übersicht über die Strahlendosis, die zur Ausschaltung des autonomen Adenoms führte, bringt Tabelle 9.

		1 x 40 000 rd n=108	1 x 30 000 rd n=47	1 x < 30 000 rd n=16	mehrfach > 40 000 rd n=10
normale TSH- Stimulierbarkeit	n	94	43	16	8
	%	87	91,5	100	80
erhöhte TSH- Stimulierbarkeit	n	14	4	-	2
	%	13	8,5	-	20

Tab. 9: Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Dosis.

Tabelle 9 läßt erkennen, daß die Mehrzahl der autonomen Adenome, d.h. 87 - 91,5 % mit einer Dosis von 30 000 bis 40 000 rd erfolgreich ausgeschaltet werden konnte. Mehrfachtherapien waren aber vorwiegend in solchen Fällen notwendig, bei denen die 1. Therapie mit einer Dosis $\leq$ 30 000 rd durchgeführt worden war. Unter den Patienten mit normaler TSH-Stimulierbarkeit mußten 8 von 10 Patienten, d.h. 80 % bis zur vollständigen Ausschaltung des autonomen Adenoms mehrfach behandelt werden und erhielten eine Gesamtdosis $>$ 40 000 rd, die sich aus folgenden Einzeldosen zusammensetzt:

- 2 mal 40 000 rd
- 2 x (1 mal 30 000 rd und 1 mal 40 000 rd)
- 2 mal 30 000 rd
- 1 mal 20 000 rd + 1 mal 25 000 rd
- 1 mal 15 000 rd + 1 mal 40 000 rd
- 2 mal 15 000 rd + 1 mal 30 000 rd + 1 mal 40 000 rd
- 2 mal 10 000 rd + 1 mal 30 000 rd.

Unter den wiederholt mit ^{131}J behandelten Patienten fanden sich somit vier, bei welchen bei der 1. Therapie eine Dosis verabreicht worden war, die im Bereich von 10 000 - 20 000 rd lag. Bei drei weiteren Patienten war die 1. Therapie mit einer Dosis von 30 000 rd durchgeführt worden.

Aus der Gruppe der Patienten mit posttherapeutischem Schilddrüsenhormonmangel waren zwei mehrfach mit ^{131}J behandelt worden, um das autonome Adenom szintigraphisch zum Verschwinden zu bringen. Die verabreichten Einzeldosen betrugen in einem Fall 2 x 30 000 rd und im zweiten Fall sogar 3 x 30 000 rd. Mit Dosen von 30 000 bis 40 000 rd waren bei 18 Patienten die TSH-Spiegel erhöht stimulierbar.

Insgesamt 4 Patienten, d.h. 2,2 % des Krankengutes, zeigten bei der Nachuntersuchung eine unvollständige Ausschaltung des autonomen Adenoms und dementsprechend auch eine fehlende Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel. Zwei der Patienten waren einmal mit Radiojod behandelt worden und hatten eine Dosis von 40 000 rd bzw. eine Dosis von 30 000 rd erhalten. Zwei Patienten hatten je zwei Therapien erhalten: In einem Fall waren 2 mal 40 000 rd verabreicht

worden; der andere Patient war das erste Mal als Hyperthyreose mit einer Dosis von 6 000 rd behandelt worden und hatte bei der zweiten Therapie eine Dosis von 40 000 rd erhalten.

Szintigraphisch konnte in keinem Fall das autonome Adenom ausgeschaltet werden.

9.6. Ursachen der nicht vollständigen Ausschaltung autonomer Adenome

Bei drei Patienten mit nicht vollständig ausgeschalteten autonomen Adenomen nach ^{131}J -Therapie konnte keine Erklärung für die Nichtausschaltung gefunden werden (über Therapieanzahl und Dosis bei diesen Patienten siehe 9.5.).

Bei einem Patienten konnte rückblickend nicht mit Sicherheit festgestellt werden, ob es sich eventuell um mehrere autonome Adenome oder aber um eine hyperthyreote Knotenstruma handelte. In diesem Fall lag kein eindeutiger Suppressionstest vor, der eine endgültige Klärung dieser Frage erlaubt hätte. Das posttherapeutische Szintigramm zeigte außerdem eine ^{131}J -Aufnahme in das paranoduläre Gewebe, so daß weniger ^{131}J für die Ausschaltung des "heißen" Knotens zur Verfügung stand.

9.7. Ursachen der Entstehung einer Hypothyreose

Den Ursachen der Entstehung einer Hypothyreose wurde im Einzelnen nachgegangen.

Tabelle 10 zeigt, daß bei 5 Patienten kurz vor der ^{131}J -Therapie (2 Monate bis 14 Tage vor Therapie) ein TSH-Test durchgeführt worden war, ohne daß unmittelbar vor der Therapie eine neue Szintigraphie durchgeführt worden wäre. In diesen Fällen zeigte das posttherapeutische Szintigramm eine paranoduläre ^{131}J -Aufnahme zwischen 25 und 50 %. Bei drei weiteren Patienten mit kompensierten autonomen Adenomen ergab das nach der ^{131}J -Therapie durchgeführte Szintigramm eine ungenügende Suppression des paranodulären Gewebes.

In einem Fall waren 15 %, im zweiten 25 % und schließlich im dritten Fall 50 % der verabreichten Aktivität im paranodulären Gewebe nachweisbar. Somit ist eine ^{131}J -bedingte Läsion des paranodulären Gewebes die wahrscheinlichste Ursache der Hypothyreose.

Bei drei Patienten lagen große Adenome mit geschätzten Gewichten zwischen 50 - 90 gr vor, während nur ein geringes paranoduläres Restparenchym feststellbar war. Nach der Ausschaltung des autonomen Adenoms verblieb somit nur ein ungenügender Rest von funktionstüchtigem Schilddrüsenparenchym.

Bei einem Patienten lag das autonome Adenom in einer Rezidivstruma, die nur noch einen kleinen Rest von funktionstüchtigem paranodulärem Gewebe aufwies. Auch in diesem Fall war nach der ^{131}J -Therapie mit erfolgreicher Ausschaltung des autonomen Adenoms das Restparenchym nicht imstande, eine Euthyreose aufrecht zu erhalten.

Bei zwei Patienten war der wahrscheinliche Grund eine zweifache bzw. dreifache ^{131}J -Therapie.

Bei einem Patienten mußte rückblickend ein ursprünglich zu hoch geschätztes Gewicht des autonomen Adenoms für die Entstehung der Hypothyreose verantwortlich gemacht werden.

Keine eindeutigen Ursachen für das Entstehen der posttherapeutischen Hypothyreose fanden sich nur bei 5 Patienten.

	Patienten n
TSH-Test kurz vor ^{131}J -Therapie	5
ungenügende Suppression bei kompensierten autonomen Adenomen	3
sehr großes Adenom mit geringem paranodulärem Restgewebe	3
Adenom in Rezidivstruma mit geringem paranodulärem Restgewebe	1
mehrfache ^{131}J -Therapie	2
Adenomgewicht überschätzt	1
Ursache unbekannt	5
Gesamt	20

Tab. 10: Ursachen der Entstehung einer Hypothyreose.

9.8. Intervall zwischen 1. Therapie und Ausschaltung des autonomen Adenoms in Abhängigkeit von der Dosis und der Funktionslage

27 Patienten konnten nicht innerhalb eines Jahres nach ^{131}J -Therapie nachuntersucht werden. Sie wurden deshalb in Tabelle 11 nicht berücksichtigt.

Es konnten zwei Gruppen verglichen werden, die 30 000 bzw. 40 000 rd erhalten sollten und bei denen das Intervall bis zur Ausschaltung überprüfbar war.

Anhand der Befunde von 148 Patienten wurde der Frage nachgegangen, ob sich bei verschiedener Dosis der Zeitraum zwischen der ^{131}J -Therapie und der szintigraphischen Ausschaltung des autonomen Adenoms veränderte.

	1 x 40 000 rd	1 x 30 000 rd	1 x <30 000 rd	mehrfach >40 000 rd
normale TSH-Stimulierbarkeit	$4,9 \pm 2,3$ (n = 76)	$5,0 \pm 2,4$ (n = 37)	$6,1 \pm 2,7$ (n = 14)	62 ± 39 (n = 4)
erhöhte TSH-Stimulierbarkeit	$4,6 \pm 1,8$ (n = 11)	$5,4 \pm 2,1$ (n = 4)	-	$21 \pm 1,4$ (n = 2)

Tab. 11: Intervall (Monate, $\bar{x} \pm s$) zwischen 1. Therapie und Ausschaltung (szintigraphisch) des autonomen Adenoms (n = 148) in Abhängigkeit von der Dosis (rd) und der Funktionslage.

Für die Dosis von 30 000 bzw. 40 000 rd ließ sich an den vorliegenden Ergebnissen keine Abhängigkeit für den zeitlichen Eintritt des Therapieerfolges nachweisen.

Anders hingegen bei einer Erstdosis < 30 000 rd: Hier verlängerte sich das Intervall auf durchschnittlich 6 Monate.

Bei notwendigen Mehrfachbehandlungen schließlich verlängerte sich die Zeit bis zur Ausschaltung auf bis zu 60 Monate.

Zusammenfassend ergibt sich aus Tabelle 9 und Tabelle 11, daß autonome Adenome mit einer einmaligen Dosis von 30 000 bis 40 000 rd behandelt werden sollten, um Mehrfachtherapien und lange Zeitintervalle bis zur Ausschaltung zu vermeiden.

9.9. Szintigraphischer Nachweis des Therapieerfolges

Nach erfolgreicher ^{131}J -Therapie des autonomen Adenoms findet man im Technetiumsintigramm meistens ein "kaltes Areal" oder einen "kalten Knoten" anstelle des ehemaligen autonomen Adenoms. Während vor der Therapie das autonome Adenom mehr Aktivität als das paranoduläre Gewebe speicherte, kehrt sich das Verhältnis nach erfolgreicher Therapie um. An der Zunahme der Speicherungsfähigkeit des paranodulären Gewebes und der Abnahme der gespeicherten Aktivität im ehemaligen Adenom läßt sich somit ein Therapieerfolg ablesen.

Ob ein derartiger Therapieerfolg von der bei der Therapie verabreichten Dosis sowie der posttherapeutischen Funktionslage abhängig ist, wurde anhand des Krankenguts untersucht.

		1 x 40 000 rd	1 x 30 000 rd	1 x <30 000 rd	mehrfach >40 000 rd
normale TSH-Stimulierbarkeit	%	88 $\pm$ 12,9	84,6 $\pm$ 14,9	84,5 $\pm$ 15,7	78,7 $\pm$ 14,8
	n	94	43	16	8
erhöhte TSH-Stimulierbarkeit	%	90,4 $\pm$ 9,6	75 $\pm$ 22,8	-	80
	n	14	4	-	2

Tab. 12: Prozentuale Aktivitätsaufnahme ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) des paranodulären Gewebes (Gesamtspeicherung = 100 %) in Abhängigkeit von der Dosis (rd) und der Funktionslage nach ^{131}J -Therapie.

Aus Tabelle 12 wird ersichtlich, daß das paranoduläre Gewebe eine durchschnittliche Aktivitätsaufnahme von rund 85 % aufwies und das autonome Adenom szintigraphisch ausgeschaltet wurde. Das paranoduläre Schilddrüsengewebe hatte seine Speicherfähigkeit wiedererlangt. Dabei bestand in der prozentualen Aktivitätsaufnahme kein Unterschied zwischen Patienten mit normaler bzw. erhöhter Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel. Somit konnte mit Hilfe des Szintigramms keine Aussage über die Schilddrüsenfunktion gemacht werden.

Bei den vier autonomen Adenomen, die szintigraphisch nicht vollständig ausgeschaltet werden konnten, handelte es sich um dekompenzierte autonome Adenome, die vor der Therapie 0 - 10 % der verabreichten Aktivität paranodulär speicherten. Die posttherapeutische paranoduläre Aktivitätsaufnahme konnte in drei Fällen berücksichtigt werden. Im paranodulären Gewebe wurden einmal 55 %, einmal 25 % und einmal 65 % der verabreichten Aktivität gefunden, was einen durchschnittlichen Wert von 48,3 % ergibt. Szintigraphisch konnte das autonome Adenom noch in allen drei Fällen nachgewiesen werden. Durch die ^{131}J -Therapie war es jedoch in einen kompensierten Zustand übergegangen.

Beim letzten Patienten konnte auf Grund von Störfaktoren kein einwandfreies Szintigramm geschrieben werden. Jedoch ließ sich auch in diesem Fall das autonome Adenom noch erkennen.

9.10. Dosisabhängigkeit vom Adenomgewicht

Da die Schätzung des Adenomgewichtes auf Grund des Palpationsbefundes und des Szintigramms mit subjektiven Fehlern belastet ist, wurde in diesem Krankengut das Gewicht des ehemaligen autonomen Adenoms retrospektiv planimetrisch errechnet (siehe Methodik 7.5.).

Um zu überprüfen, ob zwischen dem anhand des szintigraphischen und palpatorischen Befundes geschätzten Gewichtes sowie dem planimetrisch errechneten Adenomgewicht Unterschiede bestehen, wurde der Umrechnungsfaktor ermittelt und daraus die Dosis

retrospektiv errechnet, die das autonome Adenom erhalten hätte, wenn das planimetrisch ermittelte Gewicht zugrunde gelegt worden wäre.

Wie Tabelle 13 zeigt, wurde das Gewicht des Adenoms doppelt so hoch (mittlerer Faktor 2) bestimmt wie das planimetrisch ermittelte Gewicht. Die Ursache hierfür dürfte sein, daß die Formel nach DOERING auf dem empirischen Vergleich der Schilddrüsenfläche normal großer bzw. vergrößerter Schilddrüsen beruht. Die Dicke des Schilddrüsenparenchyms wurde dabei nicht gemessen. Sie wurde jedoch rechnerisch mit ca. $\frac{1}{3}$ der Durchmesser der Rotationsellipsoide berücksichtigt. Diese Voraussetzung für die planimetrische Volumen- bzw. Gewichtsbestimmung gilt jedoch nicht für autonome Adenome, da diese mehr der Kugelform angenähert sind als das zum Vergleich herangezogene Schilddrüsenengewebe. Es wird somit die Dicke des Parenchyms bei der planimetrischen Methode unterschätzt und ein zu niedriges Gewicht errechnet. Entsprechend der Formel zur Aktivitätsberechnung (Methodik 7.2.) ergibt sich bei unveränderter Aktivität eine höhere Dosis bei einem niedrigeren Schilddrüsenengewicht. Hierbei ist die Dosiserhöhung direkt proportional zur Abnahme des Adenomgewichts. Das bedeutet für diese Untersuchung eine um den mittleren Faktor 2 höhere Strahlendosis, wenn man retrospektiv das planimetrisch errechnete Gewicht zugrunde legen würde.

Aus dem guten Therapieerfolg bei den ^{131}I mit Radiojod behandelten autonomen Adenomen, die eine normale TSH-Stimulierbarkeit aufweisen, läßt sich folgern, daß auch die planimetrisch errechnete Dosis, die ja im Mittel um den Faktor 2 größer war als die bei der Therapie vorgesehene, zwar das autonome Adenom erfolgreich geschädigt, das paranoduläre Schilddrüsenengewebe aber verschont hat. Somit besteht kein Hinweis auf eine überhöhte Dosierung.

Die planimetrisch errechnete Dosis bei den Patienten mit erhöhter TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test war ebenfalls im Mittel um den Faktor 2 größer als die vorgesehene. Zwischen beiden Gruppen bestand also im Mittel kein Unterschied in der verabreichten Dosis, so daß der Schilddrüsenhormonmangel nicht auf diese Dosis bezogen werden darf.

	1 x 40 000 rd	1 x 30 000 rd	1 x < 30 000 rd	mehrfach > 40 000 rd
normale TSH Stimulier- barkeit	Faktor 2,2 Dosis (rd) 89300 + 43100	2,0 60500 + 31600	2,2 39600 + 23700	1,5 97300 + 39200
erhöhte TSH- Stimulierbar- keit	Faktor 2,2 Dosis (rd) 89400 + 41600	1,6 48300 + 14400	-	1,8 133000 + 47000

Tab. 13: Faktor von verabreichter und errechneter Dosis in Abhängigkeit von der Funktionslage sowie retrospektiv errechnete Dosis (x + s).

Betrachtet man schließlich noch das Verhältnis von planimetrisch errechneter zu der nach dem Schätzwert verabreichten Dosis bei den Patienten, die eine verringerte oder fehlende TSH-Stimulierbarkeit nach Gabe von TRH zeigten, so findet man einen Umrechnungsfaktor von 1,2 für die mittlere planimetrisch errechnete Dosis von $39\ 200 \pm 24\ 000$ rd bei einer mittleren vorgesehenen Dosis von $32\ 600 \pm 13\ 600$ rd. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß ein Patient während der 1. Therapie als Hyperthyreose behandelt wurde und nur eine Dosis von 6000 rd erhielt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden: Die Formel zur Bestimmung des Schilddrüsengewichts aus der planimetrierten Fläche kann für durchschnittlich große bzw. vergrößerte Schilddrüsen gelten. Dabei wird angenommen, daß die Dicke des Schilddrüsengewebes etwa $1/3$ des mittleren Durchmessers beträgt. Diese Annahme ist jedoch für autonome Adenome sicherlich nicht zutreffend, da diese eher eine Kugelform annehmen. Aus diesem Grund führt die sogenannte planimetrische Gewichtsbestimmung von autonomen Adenomen zu einer erheblichen Unterschätzung des Gewichts, im Mittel um den Faktor 2. Daher erhält man durch diese Berechnungsweise nur eine scheinbare Dosiserhöhung. Die planimetrische Methode ist daher, zumindest bei autonomen Adenomen, zur Gewichtsbestimmung nicht geeignet.

9.11. Serumcholesterin in Abhängigkeit von der Funktionslage

Die Serumcholesterinspiegel zeigten in allen hier betrachteten Fällen keine Abhängigkeit von der Funktionslage nach ^{131}J -Therapie; sie ergaben somit keinen brauchbaren Hinweis auf die aktuelle Schilddrüsenfunktion.

	Serumcholesterin mg %
normale TSH-Stimulierbarkeit	246 ± 42
erhöhte TSH-Stimulierbarkeit	247 ± 41
verringerte TSH-Stimulierbarkeit	245 ± 46

Tab. 14: Serumcholesterin ($\text{mg} \%$, $\bar{x} \pm s$) in Abhängigkeit von der Funktionslage nach ^{131}J -Therapie.

9.12. Überblick über die bisher
 erhobenen Befunde

1. 98 % der autonomen Adenome wurden szintigraphisch ausgeschaltet. Eine Einmaltherapie mit 30 000 - 40 000 rd erwies sich als die günstigste Behandlungsform. Mehrfachtherapien wurden in der Regel dann erforderlich, wenn die Initialdosis zu gering war.
2. Eine Verkleinerung der Struma fand sich bei 1/3 der Patienten mit normaler Stimulierbarkeit des TSH und bei 2/3 mit erhöhter Stimulierbarkeit. Bei 65 % mit normaler Stimulierbarkeit und in 30 % mit erhöhter Stimulierbarkeit blieb die Schilddrüsengröße unverändert. Nur sehr selten fand sich ein posttherapeutisches Schilddrüsenwachstum.
3. Im Mittel konnte nach ca. 5 Monaten szintigraphisch eine Ausschaltung des autonomen Adenoms festgestellt werden. Bei Einmaldosen $< 30\,000$ rd war dieser Zeitraum verlängert.
4. Als szintigraphisches Ausschaltungskriterium fand sich paranodulär eine ca. 85 %ige Aktivitätsanreicherung. Die besten Erfolge wurden bei einer Dosierung von 40 000 rd beobachtet.
5. Die Gewichtsbestimmung nach der planimetrischen Methode führte zu einer Unterschätzung des Adenomgewichts um den Faktor 2.
6. Die Bestimmung des Serumcholesterins erlaubte keine Aussage über die Funktionslage und den Therapieerfolg.

10.

FUNKTIONELLE ERGEBNISSE

10.1.

Patienten mit normaler Stimulierbarkeit
der TSH-Spiegel im TRH-Test

Die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik nach ^{131}J -Therapie zeigte bei insgesamt 161 Patienten mit normaler TSH-Antwort keine signifikanten Unterschiede zwischen den ehemals dekompensierten autonomen Adenomen, den Adenomen vom Übergangstyp sowie den kompensierten autonomen Adenomen, so daß die Mittelwerte der Schilddrüsenfunktionsparameter dieser erfolgreich mit ^{131}Jod behandelten autonomen Adenome in Tabelle 15 zusammengefaßt wurden.

10.1.1.

Schilddrüsenlaboratoriumsdiagnostik
nach erfolgreicher ^{131}J -Therapie

Es wurden 79 Patienten nach Therapie dekompensierter autonomer Adenome, 19 Patienten nach Behandlung autonomer Adenome vom Übergangstyp sowie 63 Patienten nach ^{131}J -Therapie kompensierter autonomer Adenome zu einer Gruppe von 161 Patienten mit normal stimulierbaren TSH-Spiegeln zusammengefaßt.

Die mittleren T_4 - bzw. T_3 -Spiegel der Gruppe lagen mit $6,3 \pm 1,6 \mu\text{g\%}$ bzw. mit $126 \pm 31 \text{ ng\%}$ im Bereich der Norm.

Bei 24 Patienten, deren T_4 -Spiegel unterhalb des Normalbereichs lagen, wurden individuelle T_3 -Werte gefunden, die außer in zwei Fällen im oder oberhalb des Normalbereichs für T_3 - also zwischen 80 - 150 ng% - lagen (siehe Tabelle 16 und Abbildung 4). Bei einem T_4 -Mangel bestand somit kein T_3 -Mangel, sondern eine Verschiebung im Verhältnis von T_4 zu T_3 zu Gunsten von T_3 . Folgende Gegenüberstellung der Einzelwerte dokumentiert diesen Befund.

	n	Serum-TSH (μ E/ml) basal Δ TSH _{30 min}	Serum-T ₄ (μ g/100 ml)	Serum-T ₃ (ng/100 ml)	T ₃ /T ₄ -Quot. $\times 10^{-3}$	fT ₃ %	fT ₄ -Index
dekom- pensierte	79	1,8 $\pm$ 1,5	10,8 $\pm$ 5,6	125 $\pm$ 30	20,9 $\pm$ 7,5	33,6 $\pm$ 5,5	2,1 $\pm$ 0,5
Übergangs- form + multiple	19	1,8 $\pm$ 1,0	10,0 $\pm$ 5,6	119 $\pm$ 32	21,4 $\pm$ 10,3	31,6 $\pm$ 6,3	2,0 $\pm$ 0,6
kompensierte	63	1,4 $\pm$ 0,9	9,4 $\pm$ 5,4	129 $\pm$ 31	21,3 $\pm$ 8,0	32,5 $\pm$ 4,5	2,1 $\pm$ 0,6
Zusammen	161	1,6 $\pm$ 1,2	10,3 $\pm$ 5,5	126 $\pm$ 31	21,1 $\pm$ 8,0	32,6 $\pm$ 5,4	2,1 $\pm$ 0,6

Tab. 15: Schilddrüsenlaboratoriumsdiagnostik bei autonomen Adenomen (n=161) mit normaler TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test nach ¹³¹I-J-Therapie.

Tab. 16: Verhalten der T_3 -Spiegel sowie des T_3/T_4 -Quotienten bei Patienten ($n=24$) mit T_4 -Mangel.

	T_4 ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)	T_3 ($\text{ng}/100 \text{ ml}$)	$T_3/T_4 \cdot 10^{-3}$ Quotient
	2,3	105	45,6
	2,4	82	34,2
	2,4	141	58,8
	2,7	74	27,4
	3,3	98	29,7
	3,5	129	36,8
	3,7	76	20,5
	3,7	98	26,5
	3,8	169	44,5
	3,8	182	47,9
	3,9	80	20,5
	4,0	114	28,6
	4,0	146	36,5
	4,0	165	41,3
	4,1	99	24,1
	4,2	98	23,3
	4,3	128	29,8
	4,4	152	34,6
	4,5	102	22,7
	4,5	115	25,5
	4,5	140	31,1
	4,5	175	38,9
	4,6	85	18,5
	4,6	101	21,9
$(\bar{x} \pm s)$	$3,8 \pm 0,7$	119 ± 33	$32 \pm 10,2$

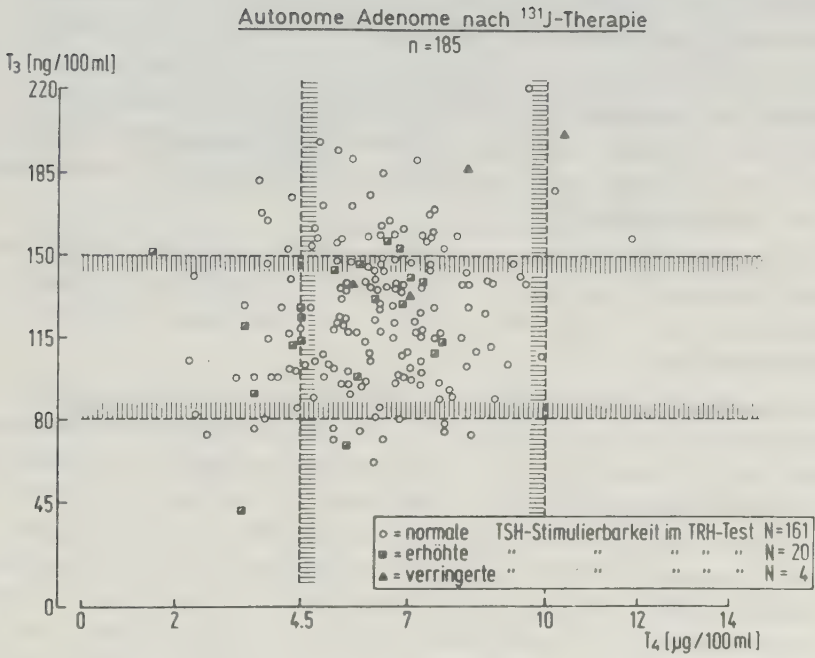


Abb. 4: Serumspiegel von T_4 und T_3 bei Patienten (n=185) mit normaler, erhöhter und verringerter TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test nach ^{131}J -Therapie autonomer Schilddrüsenadenome.

Der mittlere T_4 -Gehalt dieser Gruppe lag bei $3,8 \pm 0,7 \mu\text{g}\%$, der mittlere T_3 -Gehalt bei $119 \pm 33 \text{ ng}\%$.

Nur in Ausnahmefällen konnte eine solche kompensatorische T_3 -Mehrsekretion bei relativem Mangel an T_4 nicht nachgewiesen werden, z.B. bei einem Patienten mit einem T_4 -Spiegel von $3,7 \mu\text{g}\%$ und einem T_3 -Gehalt im Serum von ca. $76 \text{ ng}\%$ (T_3/T_4 -Quotient = $20,5$) oder im Falle eines Patienten mit einem T_4 -Wert von $2,7 \mu\text{g}\%$, einem T_3 -Wert von $74 \text{ ng}\%$, aber einem erhöhten T_3/T_4 -Quotienten von $27,4$. Bei diesen Patienten fand sich also eine inadäquat niedrige Stimulation der TSH-Spiegel.

Ein relativer Mangel an T_4 wurde also in den meisten Fällen durch eine kompensatorische Mehrsekretion von T_3 ausgeglichen, die sich an einem im Mittel erhöhten T_3/T_4 -Quotienten von $32 \pm 10,2$ ablesen ließ. Damit wurde eine euthyreote Stoffwechsellage aufrechterhalten.

Im gesamten Patientengut der 161 Patienten ließ sich ebenfalls eine relative T_3 -Mehrsekretion anhand des T_3/T_4 -Quotienten demonstrieren. Dieser lag mit $21,1 \pm 8,0$ im Mittel im oberen Normalbereich.

Infolge der T_4 -Abhängigkeit des T_3 -in vitro-Tests lagen dessen Ergebnisse im Mittel mit $32,6 \pm 5,4\%$ im unteren Bereich der Norm. Wie Tab. 17 zeigt, wurde der Normalbereich dabei nur in insgesamt 90 Fällen erreicht, 63mal wurde dieser jedoch unterschritten. Betrachtet man den Index des freien Thyroxins, der Änderungen des T_4 -Spiegels unabhängig von Veränderungen des TBG erkennen läßt, so fällt auf, daß sich dieser im Mittel mit $2,1 \pm 0,6$ im unteren Bereich der Norm befand. Die Einzelwerte zeigen, daß der Normalbereich ($2,0 - 3,8$) zwar nie überschritten, jedoch in sehr vielen Fällen als Hinweis auf einen T_4 -Mangel unterschritten wurde (siehe Tab. 17).

10.1.2. Überblick über das Verhalten der Mittelwerte einzelner Parameter der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik

Wie oft nach erfolgreicher ^{131}J -Therapie autonomer Adenome der Schilddrüse der Normalbereich einzelner Parameter der Schilddrüsenfunktion eingehalten, über- oder unterschritten wurde, zeigt als Übersicht Tab. 17.

	n	Serum-TSH ($\mu\text{E}/\text{ml}$) $\Delta \text{TSH}_{30\text{min}}$						Serum-T ₄ ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)			Serum-T ₃ ($\text{ng}/100 \text{ ml}$)			T ₃ /T ₄ -Quot. $\times 10^{-3}$			fT ₃ %			fT ₄ -Index		
		basal	$\uparrow$	$\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\uparrow$	$\downarrow$
dekom- pensierte	79	74	5	-	79	-	-	68	1	10	57	17	5	65	13	1	39	7	33	42	-	37
Übergangs- form + multiple	19	18	1	-	18	-	1	17	-	2	14	3	2	13	5	1	8	1	10	8	-	11
kompen- sierte	63	61	2	-	61	-	2	50	1	12	44	15	4	53	10	-	43	-	20	35	-	28
Gesamt	161	153	8	-	158	-	3	135	2	24	115	35	11	131	28	2	90	8	63	85	-	76

Tab. 17: Quantitativer Überblick über das Über- oder Unterschreiten des Normalbereichs bei verschiedenen Parametern der Schilddrüsenfunktion nach ¹³¹I-J-Therapie autonomer Adenome (n=161) mit normaler TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test.

($\leftrightarrow$ im Normalbereich, $\uparrow$ Normalbereich überschritten, $\downarrow$ Normalbereich unterschritten).

Auffällige Unterschiede für die einzelnen Parameter zwischen den verschiedenen Formen der Adenome bestanden nicht. Der Überblick zeigt, daß z.B. ca. 15% der Fälle posttherapeutisch fälschlich als hypothyreot eingeordnet worden wären, wenn nur der T_4 -Spiegel als Beurteilungskriterium herangezogen worden wäre. Dieser Prozentsatz hätte sich auf 47% falsch hypothyreoter Fälle bei Zugrundelegung des ft_4 -Indexes erhöht. Demgegenüber hätte die alleinige Bewertung der T_3 -Spiegel in 22 % falsch hyperthyreote Diagnosen ergeben.

Eine Heranziehung mehrerer Parameter, besonders des TRH-Tests, zur Erfolgsbeurteilung war daher stets erforderlich, insbesondere im Hinblick auf die kompensatorische T_3 -Mehrsekretion.

10.2. Posttherapeutischer Schilddrüsenhormonmangel

In diese Gruppe fielen definitionsgemäß jene behandelten Patienten mit autonomem Adenom, die nach der ^{131}J -Therapie einen basalen Serum-TSH-Spiegel $> 3,8 \mu E/ml$ aufwiesen und/oder deren TSH-Anstieg $> 23,6 \mu E/ml$ war.

Bei insgesamt 12 radiojodbehandelten dekompensierten autonomen Adenomen sowie bei 8 kompensierten autonomen Adenomen konnte als Hinweis auf einen latenten Mangel an Schilddrüsenhormon eine erhöhte Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion festgestellt werden.

In der Schilddrüsenlaboratoriumsdiagnostik ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Adenomtypen.

10.2.1. Schilddrüsenlaboratoriumsdiagnostik bei Patienten mit posttherapeutischem Schilddrüsenhormonmangel

Die erhöhte Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion (siehe Tab. 18) ließ einen peripheren Mangel an Schilddrüsenhormon vermuten. Betrachtet man die Serum- T_4 -Spiegel, so lagen diese im Mittel mit $5,5 \pm 1,6 \mu g\%$ noch im unteren Bereich der Norm. Wie Tab. 19 zeigt, wurde der Normalbereich des T_4 dabei nur in 5 Fällen unterschritten, in 15 Fällen fand man einen normalen T_4 -Gehalt im Serum.

	n	Serum-TSH (μ E/ml) basal Δ TSH _{30min}	Serum-T ₄ (μ g/100 ml)	Serum-T ₃ (ng/100 ml)	T ₃ /T ₄ -Quot. $\times 10^{-3}$	fT ₃ %	fT ₄ -Index
dekom- pensierte	12	7,2 $\pm$ 4,9	5,3 $\pm$ 1,8	121 $\pm$ 31	28,4 $\pm$ 23,7	31,2 $\pm$ 3,0	1,7 $\pm$ 0,6
kompensierte	8	5,5 $\pm$ 2,4	5,9 $\pm$ 1,4	120 $\pm$ 28	21,0 $\pm$ 4,6	28,5 $\pm$ 3,7	1,6 $\pm$ 0,3
Zusammen	20	6,5 $\pm$ 4,1	5,5 $\pm$ 1,6	121 $\pm$ 29	25,4 $\pm$ 18,6	30,2 $\pm$ 3,5	1,6 $\pm$ 0,5

Tab. 18: Schilddrüsenlaboratoriumsdiagnostik bei autonomen Adenomen (n=20) mit erhöhter TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test nach ¹³¹I-J-Therapie.

Der mittlere T_3 -Spiegel lag mit 121 ± 29 ng% im Normalbereich. Nur in 2 Fällen fanden sich erniedrigte T_3 -Spiegel.

Da sich der T_4 -Spiegel im Mittel im unteren Normalbereich bewegte und der T_3 -Gehalt des Serums auch im mittleren Normalbereich lag, ergab sich daraus ein T_3/T_4 -Quotient, der mit $25,4 \pm 18,6$ höher ($p < 0,005$) als bei Schilddrüsengesunden war. Der Normalbereich des T_3/T_4 -Quotienten wurde in keinem Fall unterschritten (siehe Tabelle 19).

Somit waren bei erhöhten TSH-Spiegeln, noch normalem T_4 -Gehalt und normalen T_3 -Spiegeln die Kriterien für die Diagnose einer präklinischen Hypothyreose erfüllt.

10.2.2. Überblick über das Verhalten
der Mittelwerte einzelner Parameter
der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik

Tabelle 19 zeigt, daß in 15 Fällen (75 %) eine erhöhte TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test mit einem normalen T_4 - und T_3 -Gehalt verbunden war. Eine präklinische Hypothyreose bestand also in 3/4 der Fälle.

In den übrigen 5 Fällen mit aperter Hypothyreose zeigten sich folgende Befundkonstellationen:

Bei 3 Patienten lag der T_4 -Spiegel in einem Bereich von 3,5 bis 4,6 μ g%, war also leicht erniedrigt. Bei diesen Patienten fanden sich jedoch T_3 -Spiegel zwischen 90 ng% und 120 ng%. Ein relativer Mangel an T_4 konnte bei diesen Patienten durch eine kompensatorische Mehrsekretion von T_3 mit erhöhtem T_3/T_4 -Quotienten (24,6 - 34,3) nicht vollständig beseitigt werden, was durch einen erhöhten TSH-Anstieg nach Gabe von TRH deutlich zum Ausdruck kam. In allen Fällen machten ebenfalls ein niedriger T_3 -in vitro-Test mit Mittelwerten von $30,9 \pm 2,9$ % sowie ein niedriger ft_4 -Index, der zwischen 1,2 und 1,3 schwankte, auf einen relativen Mangel an T_4 aufmerksam.

2 Patienten hatten bereits einen erhöhten basalen TSH-Spiegel und einen ebenfalls erhöhten TSH-Anstieg. In einem Fall konnte der T_4 -Mangel (T_4 : 1,5 μ g%) durch einen hohen T_3 -Spiegel von 151 ng% nicht kompensiert werden. Im anderen Fall fand sich bei einem T_4 -Spiegel von 3,4 μ g% kein Hinweis auf eine kompensatorische T_3 -Mehrsekretion (T_3 : 41 ng%).

	n	Serum-TSH (μ E/ml)				Serum-T ₄ (μ g/100 ml)				Serum-T ₃ (ng/100 ml)				T ₃ /T ₄ -Quot. $\times 10^{-3}$				fT ₃ %				fT ₄ -Index			
		basal	Δ TSH _{30min}	$\uparrow$	$\leftrightarrow$	$\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\uparrow$	$\leftrightarrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\uparrow$
dekom- pensierte	12	3	9	-	2	10	-	9	-	3	9	2	1	8	4	-	6	-	6	3	-	9			
kompensierte	8	2	6	-	1	7	-	6	-	2	6	1	1	8	-	-	2	-	6	1	-	7			
Gesamt	20	5	15	-	3	17	-	15	-	5	15	3	2	16	4	-	8	-	12	4	-	16			

Tab. 19: Quantitativer Überblick über das Über- oder Unterschreiten des Normalbereichs bei verschiedenen Parametern der Schilddrüsenfunktion nach ¹³¹J-Therapie autonomer Adenome (n=20) mit erhöhter TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test.
($\leftrightarrow$) im Normalbereich, $\uparrow$ Normalbereich überschritten, $\downarrow$ Normalbereich unterschritten).

10.3. Vergleich der Schilddrüsenfunktion bei
erfolgreich behandelten autonomen Adenomen
mit der von Schilddrüsen-Gesunden

Im Hinblick auf die beobachtete T_3 -Mehrsekretion wurden in Tabelle 20 die Schilddrüsenfunktionsparameter der 161 erfolgreich behandelten Patienten denen eines schilddrüsengesunden Kontrollkollektivs gegenübergestellt (51).

Dabei zeigten die basalen TSH-Spiegel, der TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation, die T_4 -Spiegel und das Ergebnis des T_3 -in vitro-Tests im Mittel keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Es fanden sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede bei dem Vergleich der T_3 -Spiegel, des T_3/T_4 -Quotienten sowie des Index des freien Schilddrüsenhormons. Der mittlere T_3 -Spiegel war mit 126 ± 31 ng% signifikant höher als bei Schilddrüsen-Gesunden mit 116 ± 18 ng%. Der T_3/T_4 -Quotient war ebenfalls signifikant höher als bei Kontrollpersonen. Somit ließ sich hier eine kompensatorische T_3 -Mehrsekretion belegen.

10.4. Vergleich der Schilddrüsenfunktion bei
erfolgreich behandelten autonomen Adenomen
mit der bei blander Struma

Da zusätzlich zur T_3 -Mehrsekretion ca. 76 % der Patienten nach erfolgreicher ^{131}J -Therapie des autonomen Adenoms eine vergrößerte Schilddrüse aufwiesen, wurde ein Vergleich der Schilddrüsenlaboratoriumsbefunde dieser Patienten und einer Patienten-Gruppe mit blander Struma (51) vorgenommen (siehe Tabelle 21).

Beim Vergleich dieser beiden Gruppen zeigten nur die basalen TSH-Spiegel keinen signifikanten Unterschied, während der TSH-Anstieg bei Patienten mit einer blanden Struma innerhalb des Normalbereichs signifikant höher lag als nach Ausschaltung eines autonomen Adenoms.

Die T_4 -Spiegel der Patienten nach ^{131}J -Therapie ($6,3 \pm 1,6$ µg%) waren im Mittel signifikant höher als bei Patienten mit blander

	n	Serum-TSH (μ E/ml)		Serum-T ₄ (μ g/100 ml)	Serum-T ₃ (ng/100 ml)	T ₃ /T ₄ -Quot. $\times 10^{-3}$	ft ₃ %	ft ₄ -Index
		basal	Δ TSH _{30min}					
Normal- personen	58	1,7 $\pm$ 0,8	9,3 $\pm$ 5,1	6,7 $\pm$ 1,3	116 $\pm$ 18	18,1 $\pm$ 4,2	36,6 $\pm$ 3,9	2,4 $\pm$ 0,6
Signifikanz- urteil		(n.s.)	(n.s.)	(n.s.)	(p<0,0125)	(p<0,005)	(n.s.)	(p<0,0005)
autonome Adenome	161	1,6 $\pm$ 1,2	10,3 $\pm$ 5,5	6,3 $\pm$ 1,6	126 $\pm$ 31	21,1 $\pm$ 8,0	32,6 $\pm$ 5,4	2,1 $\pm$ 0,6

Tab. 20: Schilddrüsenlaboratoriumsdiagnostik nach ¹³¹I-J-Therapie wegen autonomen Adenoms (n=161) bei Patienten mit normaler TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test und in einem Kollektiv schilddrüsenengesunder Normalpersonen (n=58).

Struma ($5,9 \pm 1,6 \mu\text{g}\%$), die T_3 -Spiegel dementsprechend signifikant niedriger ($126 \pm 31 \text{ ng}\%$ bzw. $141 \pm 32 \text{ ng}\%$). Bei statistisch nicht erkennbarem relativen Mangel an T_4 fand sich eine geringere kompensatorische T_3 -Mehrsekretion der autonomen Adenome nach ^{131}J -Therapie, verglichen mit blanden Strumen. Bei den autonomen Adenomen war der T_3/T_3 -Quotient ($21,1 \pm 8,0$) ebenfalls niedriger als bei den Patienten mit blander Struma ($25,5 \pm 9,4$).

Vergleicht man schließlich die Indices des freien Thyroxins, so ergibt sich, daß der niedrig normale Index bei den erfolgreich behandelten autonomen Adenomen mit $2,1 \pm 0,6$ signifikant höher war als bei blanden Strumen ($1,7 \pm 0,4$).

Der Vergleich mit der blanden Struma zeigt also, daß die kompensatorische T_3 -Mehrsekretion nach ^{131}J -Therapie des autonomen Adenoms - weniger ausgeprägt als bei der blanden Struma - ebenfalls nachweisbar ist (siehe auch Tabelle 22).

	n	Serum-TSH (μ E/ml) basal Δ TSH _{30min}	Serum-T ₄ (μ g/100 ml)	Serum-T ₃ (ng/100 ml)	T ₃ /T ₄ -Quot. $\times 10^{-3}$	fT ₄ -Index
Struma- patienten	56	1,7 $\pm$ 1,5	13,9 $\pm$ 1,1	5,9 $\pm$ 1,6	141 $\pm$ 32	1,7 $\pm$ 0,4
Signifikanz- urteil		(n.s.)	(p< 0,0025)	(p< 0,025)	(p< 0,0005)	(p< 0,0005)
autonome Adenome	161	1,6 $\pm$ 1,2	10,3 $\pm$ 5,5	6,3 $\pm$ 1,6	126 $\pm$ 31	2,1 $\pm$ 0,6

Tab. 21: Schilddrüsenlaboratoriumsdiagnostik nach ¹³¹I-Therapie wegen autonomen Adenoms (n=161) bei Patienten mit normaler TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test und in einem Kollektiv von Patienten mit blander Struma (n=56).

10.5. Zusammenfassender Vergleich der Schilddrüsenfunktion bei erfolgreich behandelten autonomen Adenomen mit der von Schilddrüsen-Gesunden und der Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit blander Struma

Tabelle 22 soll durch den gleichzeitigen Vergleich der erfolgreich mit ^{131}J behandelten autonomen Adenome mit Schilddrüsen-Gesunden und Patienten mit blander Struma die wichtigsten Unterschiede in der Schilddrüsenfunktion noch einmal übersichtlich hervorheben.

Die Übersichtstabelle macht deutlich, daß die autonomen Adenome nach ^{131}J -Therapie, von der Funktionslage her gesehen, zwischen den Schilddrüsen-Gesunden und den Strumapatienten lagen. Während ein Vergleich der basalen TSH-Spiegel aller drei Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied zeigte, wurde für die behandelten autonomen Adenome ein TSH-Anstieg gemessen, der im Normalbereich signifikant niedriger war als bei den Patienten mit blander Struma.

Ein relativer T_4 -Mangel war nach autonomen Adenomen im Gegensatz zu den blanden Strumen statistisch im Mittel nicht nachweisbar. Der erniedrigte ft_4 -Index ließ jedoch einen T_4 -Mangel vermuten.

Der mittlere T_3 -Spiegel der Patienten nach autonomen Adenomen lag signifikant höher als bei Schilddrüsen-Gesunden, jedoch signifikant unter dem Mittelwert von Strumapatienten. Daraus wird ersichtlich, daß die kompensatorische T_3 -Mehrsekretion bei den erfolgreich behandelten autonomen Adenomen weniger stark ausgeprägt war als bei den Strumaträgern.

Aus dem nur am Index des freien Schilddrüsenhormons zu vermutenden geringeren Mangel an T_4 bei den autonomen Adenomen im Vergleich zu den Strumapatienten sowie aus der geringeren kompensatorischen T_3 -Mehrsekretion resultierte ein T_3/T_4 -Quotient, der signifikant niedriger war als bei den Patienten mit blander Struma, auf Grund des höheren T_3 -Spiegels jedoch größer als bei Schilddrüsen-Gesunden war.

	n	Serum-TSH ($\mu\text{E}/\text{ml}$)	Serum-T ₄ ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	Serum-T ₃ ($\text{ng}/100\text{ ml}$)	T ₃ /T ₄ -Quot. $\times 10^{-3}$	fT ₄ -Index
		basal	$\Delta \text{TSH}_{30\text{min}}$			
Normal- personen	58	1,7+0,8	9,3+5,1	116+18	18,1+4,2	2,4+0,6
Signifikanz- urteil	(n.s.) (n.s.) (n.s.) (p < 0,0125) (p < 0,0005) (p < 0,0005)					
autonome Adenome	161	1,6+1,2	10,3+5,5	126+31	21,1+8,0	2,1+0,6
Signifikanz- urteil	(n.s.) (p < 0,0025) (p < 0,025) (p < 0,0025) (p < 0,0005) (p < 0,0005)					
Struma- patienten	56	1,7+1,5	13,9+11,1	141+32	25,5+9,4	1,7+0,4

Tab. 22: Schilddrüsenlaboratoriumsdiagnostik nach ¹³¹J-Therapie wegen autonomen Adenoms (n=161) bei Patienten mit normaler TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test, bei Schilddrüsen-Gesunden (n=58) und in einem Kollektiv von Patienten mit blander Struma (n=56).

10.6. Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit verringerter oder fehlender TSH-Stimulierbarkeit nach ^{131}J -Therapie

Um die Schilddrüsenfunktion dieser Patienten nach ^{131}J -Therapie des autonomen Adenoms besser beurteilen zu können, wurden in Tabelle 23 die einzelnen Parameter der Schilddrüsenfunktion aufgelistet.

	TSH-Anstieg ($\mu\text{E/ml}$)	Serum- T_4 ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	Serum- T_3 ($\text{ng}/100\text{ ml}$)	T_3/T_4 -Quot. $\times 10^{-3}$	$\text{fT}_3\%$	fT_4 - Index
1	0	8,3	187	22,5	41,4	3,4
2	0	10,4	203	19,5	33,0	3,4
3	0	7,0	132	18,8	29,8	2,1
4	1,0	5,7	137	24,0	31,7	1,8

Tab. 23: Einzelwerte der Schilddrüsenlaboratoriumsdiagnostik bei Patienten (n=4) mit verringerter oder fehlender TSH-Stimulierbarkeit im TRH-Test nach ^{131}J -Therapie.

Der Vergleich zeigt, daß bei fehlendem TSH-Anstieg bei 2 Patienten T_3 -Spiegel gefunden wurden, die mit 187 $\text{ng}\%$ und mit 203 $\text{ng}\%$ den Normalbereich von 80 - 150 $\text{ng}\%$ T_3 deutlich überschritten. Dabei lagen die T_4 -Werte entweder im oder an der oberen Grenze des Normalbereichs (T_4 : 8,3 $\mu\text{g}\%$ bzw. 10,4 $\mu\text{g}\%$). Der T_3/T_4 -Quotient, der fT_4 -Index sowie der T_3 -in vitro-Test lagen in beiden Fällen ebenfalls im Normalbereich. Somit entsprach die Schilddrüsenfunktion einer sogenannten T_3 -Grenzhyperthyreose. Von dieser wird gesprochen wenn der T_3 -Spiegel zwischen 150 und 200 $\text{ng}\%$ liegt, die TSH-Sekretion bei normalen T_4 -Spiegeln jedoch bereits supprimiert ist. Im Unterschied dazu sind die T_4 -Spiegel bei blander Struma niedriger, so daß die T_3 -Mehrsekretion bei Patienten mit blander Struma, die ebenfalls im Bereich von 150 - 200 $\text{ng}\%$ liegt, zu keiner Suppression der TSH-Sekretion führt (51).

Bei den anderen beiden Patienten zeigte die Schilddrüsenlaboratoriumsdiagnostik nichts Auffälliges außer den supprimierten TSH-Spiegeln

Die T_3 -Spiegel waren mit Werten von 132 ng% bzw. 137 ng% normal, desgleichen die T_4 -Spiegel mit Werten von 7,0 µg% und 5,7 µg%. Daraus ergaben sich in den beiden Fällen normale T_3/T_4 -Quotienten. Auch der T_3 -in vitro-Test und der Index des freien Thyroxins waren jeweils unauffällig. Somit resultierte in diesen beiden Fällen eine Funktionslage, bei welcher trotz normaler peripherer Schilddrüsenhormonspiegel der TSH-Anstieg ausblieb. Dieses Phänomen konnte daher als persistierende Suppression der TSH-Sekretion durch die ehemals erhöhten Schilddrüsenhormonspiegel interpretiert werden (Fall 3). Bei Patient 4 fand sich ein geringer TSH-Anstieg um 1 µE/ml, der möglicherweise auch altersbedingt (74 Jahre) sein könnte (5, 31, 115, 122).

11.

DISKUSSION

Die Behandlung des autonomen Adenoms besteht in der Ausschaltung des "heißen" Knotens. Diese kann prinzipiell auf operativem oder nuklearmedizinischem Wege erfolgen (3, 9, 13, 21, 23, 24, 39, 54, 55, 56, 61, 62, 63, 69, 74, 90, 93, 101, 114, 118, 124, 125). Der Vorteil des chirurgischen Vorgehens liegt im raschen Wirkungseintritt (21, 24, 62, 74), während die nuklearmedizinische Methode das operative Risiko umgeht und die Wirkung der Behandlung mit einer Latenzzeit eintritt (8, 39, 55, 62, 107).

Die Ausschaltung des autonomen Adenoms stellt eine kausale Therapie dar. Die medikamentöse Behandlung kann hingegen nur eine Hyperthyreose symptomatisch beseitigen. Sie ist daher bei autonomen Adenomen als Intervallbehandlung anzusehen und in erster Linie als Operationsvorbereitung geeignet.

Die Indikation zur ^{131}J -Therapie sollte im allgemeinen bei älteren Patienten gestellt werden, bei welchen kein genetisches Strahlenrisiko mehr besteht (17, 27, 95). Dementsprechend lag das Durchschnittsalter der hier nachuntersuchten Patienten zum Zeitpunkt der ^{131}J -Therapie bei $59,4 \pm 10,3$ Jahren. Jedoch kann eine ^{131}J -Therapie auch bei jüngeren Patienten indiziert sein, wenn eine Operationskontraindikation vorliegt (101).

Die in der Literatur wiedergegebenen Behandlungsergebnisse nach einer Radiojodtherapie weisen je nach Autor große Unterschiede auf (20, 26, 39, 55, 56, 59, 62, 69, 90, 118). Die Beurteilung erfolgte in der Regel auf Grund des szintigraphischen Befundes, gegebenenfalls ergänzt durch die Bestimmung des $\text{PB } ^{127}\text{J}$, des T_3 -in vitro-Tests sowie des T_4 -Spiegels.

Eine differenziertere Beurteilung der Schilddrüsenfunktion nach Radiojodtherapie wurde in jüngster Zeit durch die gleichzeitige Bestimmung von TSH, vor und nach Stimulation durch TRH (18) und der Bestimmung der Gesamt- T_3 -Spiegel (T_3 -RIA) (49, 50, 51) möglich.

Von besonderem Interesse war die Frage, ob gleichzeitig mit dem Wiederauftauchen der normalen Schilddrüsenfigur im Szintigramm die Serum-TSH-Spiegel wieder normal stimulierbar waren.

Bei den hier nachuntersuchten Patienten konnte das autonome Adenom in 98% entsprechend den szintigraphischen Kriterien ausgeschaltet werden, wobei die Nachuntersuchungen 6 Monate bis maximal 12 Jahre, im Mittel 4,2 Jahre nach der Therapie erfolgten (Abb. 3). Alle diese Patienten hatten stimulierbare TSH-Spiegel, so daß die Darstellung des paranodulären Gewebes im normalen Szintigramm mit dem Wiedereinsetzen der TSH-Sekretion korrelierte. Dabei zeigte sich kein Unterschied nach Behandlung dekompensierter autonomer Adenome, autonomer Adenome vom Übergangstyp (+ multiple) sowie kompensierter autonomer Adenome.

Dieser Therapieerfolg wurde mit einer Dosis von 30 000 - 40 000 rd erzielt. Dieses Ergebnis entspricht damit den Befunden der Literatur (9, 23, 27, 39, 55, 61, 62).

Die Therapieversager wurden in erster Linie bei Patienten beobachtet, die eine niedrigere Initialdosis erhielten.

Der Wirkungseintritt nach ^{131}J -Therapie ließ sich im Mittel nach 5 Monaten szintigraphisch objektivieren, wobei kein Unterschied zwischen einer Dosis von 30 000 bzw. 40 000 rd bestand.

Bei 87 % aller Patienten konnte an der normalen Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel eine euthyreote Schilddrüsenfunktionslage abgelesen werden. Bei 10,8 % wies eine vermehrt stimulierbare TSH-Sekretion auf einen peripheren Schilddrüsenhormonmangel hin.

Andererseits waren bei 4 Patienten (2,2 %) nach ^{131}J -Therapie die TSH-Spiegel supprimiert. Bei diesen Patienten lagen ursprünglich dekompensierte autonome Adenome vor, die nach szintigraphischen Kriterien in kompensierte Adenome übergeführt werden konnten.

Hier bestand somit eine Diskrepanz zwischen dem szintigraphischen Nachweis von paranodulärem Gewebe und dem fehlenden Nachweis von zirkulierendem TSH. Bei 2 dieser Patienten bestand eine T_3 -Grenzhyperthyreose. Hypothetisch ist zu diskutieren, ob diese T_3 -Grenzhyperthyreose durch eine nur phasenhafte Hormonmehrproduktion und -sekretion entstanden war, während transitorisch die endogene TSH-Sekretion wieder eingesetzt haben könnte und zur Stimulation des paranodulären Gewebes geführt hat. Bei den 2 weiteren Patienten bestanden normale T_3 - und T_4 -Spiegel, so daß ein gleichartiger Mechanismus auch hier anzunehmen wäre. Andererseits könnte eine endogene Stimulation des paranodulären Gewebes bei diesen Patienten

durch TSH-Spiegel hervorgerufen worden sein, die so niedrig lagen, daß sie dem radioimmunologischen Nachweis entgingen.

Nach der ^{131}J -Therapie autonomer Adenome fand sich im Kollektiv das Phänomen der kompensatorischen T_3 -Mehrsekretion, das in ausgeprägterem Maße bei der blanden endemischen Struma des gleichen Einzugsgebietes beobachtet werden konnte (51, 83, 85, 86, 103). Auf Grund dieses Phänomens wäre bei 15 % der Patienten posttherapeutisch fälschlich eine Hypothyreose diagnostiziert worden, wenn zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion nur der T_4 -Spiegel herangezogen worden wäre. Dieser Prozentsatz hätte sich bei alleiniger Beurteilung des fT_4 -Index auf 47 % falsch hypothyreoter Patienten erhöht. Demgegenüber hätte die alleinige Bestimmung des T_3 -Spiegels bei 22 % der Patienten fälschlicherweise zur Diagnose einer Hyperthyreose geführt. Die normale Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel durch TRH ließ diese 161 Patienten insgesamt jedoch als euthyreot erkennen.

Diese Befunde zeigen deutlich, daß der endemische Jodmangel mit dem relativen T_4 -Mangel und der kompensatorischen T_3 -Mehrsekretion (10, 14, 28, 29, 45, 51, 52, 80, 81, 85, 86, 92, 103, 109, 111, 112, 116, 121) erhebliche Schwierigkeiten bei der Interpretation der konventionellen Funktionsdiagnostik bereitet und die gleichzeitige T_3 -Bestimmung wenig hilfreich war, um die Frage nach einer peripheren Euthyreose exakt zu beantworten. Die normale Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel ließ jedoch auch unter diesen Bedingungen die Unterscheidung zwischen einer peripheren Euthyreose und einem klinisch latenten Schilddrüsenhormonmangel (präklinische Hypothyreose) zu und stellte damit nach Ausschaltung eines autonomen Adenoms einen empfindlichen Funktionsparameter dar (83, 86, 87).

Der Vergleich der diagnostischen Aussagekraft der TSH-Spiegel nach Ausschaltung eines autonomen Adenoms mit der Aussagekraft nach ^{131}J -Behandlung eines "Morbus Basedow" erbrachte eine wesentlich bessere Treffsicherheit der TSH-Spiegel in Bezug zu den peripheren Schilddrüsenhormonspiegeln nach ^{131}J -Therapie eines autonomen Adenoms (16, 89).

Mit Hilfe dieser empfindlichen diagnostischen Methode konnten in diesem Krankengut nur 20 Patienten (11 %) mit einem Schilddrüsenhormonmangel gefunden werden. Selbst bei dieser geringen Zahl von Patienten mit iatrogenem Schilddrüsenhormonmangel erfüllten 3/4 dieser Patienten die Kriterien einer nur präklinischen Hypothyreose (32, 83, 85, 88). Ein klinisch manifester Schilddrüsenhormonmangel wurde nur bei 2 Patienten gefunden.

Da bei 3/4 der Patienten eine Erklärung für die Schädigung der Schilddrüse eruiert werden konnte (Tab. 10), werden sich diese Ergebnisse weiter verbessern lassen, wenn z.B. keine TSH-Stimulationsteste kurzfristig vor der ^{131}J -Therapie (37, 38, 58) durchgeführt werden und bei kompensierten autonomen Adenomen streng auf eine ausreichende Suppression des paranodulären Gewebes geachtet wird. Mit einer verbleibenden niedrigen Hypothyreoserate muß jedoch bei solchen Patienten gerechnet werden, die sehr große Adenome und wenig paranoduläres Gewebe (z.B. autonomes Adenom in Rezidivstruma) aufweisen.

3/4 aller Patienten hatten eine Schilddrüsenvergrößerung unterschiedlichen Ausmaßes (Tab. 7) nach ^{131}J -Therapie. Sehr selten (5 Patienten) nach der Therapie kam es zu einer Größenzunahme der Struma. Bei 33 % der Patienten mit normal stimulierbarem TSH verkleinerte sich die Schilddrüse vermutlich infolge der Zerstörung des autonomen Adenoms. Die Ausschaltung des autonomen Adenoms führte jedoch bei 65 % der Patienten nicht zu einer szintigraphisch nachweisbaren Verkleinerung der Schilddrüse.

Bei 2/3 der Patienten mit einem Schilddrüsenhormonmangel wurde trotz erhöhter Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel eine Verkleinerung der Schilddrüse beobachtet (Tab. 8), die außer auf eine Ausschaltung des Adenoms auf eine Schädigung des paranodulären Gewebes durch die ^{131}J -Therapie zurückgeführt werden mußte. Diese Befunde sprechen etwas gegen das Argument einer Schilddrüsenverkleinerung durch die Operation, da es sich bei diesen Patienten überwiegend um kleinere Strumen ohne mechanische Komplikationen handelte und durch die ^{131}J -Therapie häufig ein Rückgang der Schilddrüsengröße erzielt wurde.

Dennoch beobachteten wir bei ca. 75 % aller Patienten eine residuale Struma nach der ^{131}J -Therapie. Diese Patienten stammen aus einem endemischen Strumagebiet mit einem bekannten Jodmangel (30, 35, 36, 51, 52, 57, 66, 91, 101, 102, 103). Dieser entspricht einem Jodmangel Grad II nach WHO (30, 104). Der endemische Jodmangel mit und ohne nachweisbar erhöhten TSH-Spiegeln sowie eine erhöhte Empfindlichkeit der jodarmen Schilddrüse gegenüber normalen TSH-Spiegeln (7, 83, 85) müssen heute als die wesentlichen pathogenetischen Faktoren der Entstehung einer endemischen Struma und vermutlich auch für das gehäufte Auftreten von autonomen Adenomen in Struma-Endemiegebieten (73, 87, 90, 93) angesehen werden. Aus diesen pathophysiologischen Erwägungen und auf Grund der hier erhobenen Befunde (Tab. 22) ist eine Schilddrüsenhormon-Langzeitbehandlung nach erwiesener Ausschaltung eines autonomen Adenoms abzuleiten. Die gleiche Indikation zur Schilddrüsenhormon-Langzeitbehandlung besteht nach operativer Entfernung eines autonomen Adenoms.

Die hochdosierte einzeitige Radiojodbehandlung eines autonomen Adenoms stellt somit auch selbst unter kritischer Berücksichtigung der funktionellen Endergebnisse die therapeutische Alternative zur operativen Entfernung des autonomen Adenoms dar.

12. ZUSAMMENFASSUNG

Methodik:

1. 185 Patienten mit dekompensierten autonomen Adenomen, Adenomen vom Übergangstyp sowie kompensierten autonomen Adenomen wurden nach ^{131}J -Therapie nachuntersucht. Die Nachuntersuchung umfaßte die Erhebung der Anamnese, die körperliche Untersuchung sowie das Schreiben eines Szintigramms. Außerdem wurde das Volumen des ehemaligen autonomen Adenoms planimetrisch bestimmt und daraus das Adenomgewicht errechnet.
2. Die schilddrüsenpezifische Funktionsdiagnostik umfaßte die Bestimmung der T_4 - und der T_3 -Spiegel, die Berechnung des T_3/T_4 -Quotienten, den T_3 -in vitro-Test und die Berechnung des fT_4 -Index. Bei jedem Patienten wurde ein TRH-Belastungstest mit radioimmunologischer TSH-Bestimmung durchgeführt.
3. Der Therapieerfolg wurde anhand der szintigraphischen Ausschaltung des "heißen" Knotens sowie anhand der Normalisierung der TSH-Spiegel nach Gabe von TRH beurteilt.
4. Um zu sehen, ob zwischen dem palpatorisch geschätzten sowie dem planimetrisch errechneten Adenomgewicht Unterschiede bestehen, wurde der Umrechnungsfaktor ermittelt und daraus die Dosis retrospektiv errechnet, die das autonome Adenom erhalten hätte, wenn das planimetrisch ermittelte Gewicht zugrundegelegt worden wäre.
5. Mit Hilfe der Funktionsdiagnostik wurde die Frage nach der Beseitigung eines vor Therapie bestehenden Schilddrüsenhormonüberschusses geklärt. Außerdem wurde untersucht, ob die szintigraphische Ausschaltung des autonomen Adenoms mit der Wiederherstellung der normalen Schilddrüsenfigur und einem meßbaren TSH-Anstieg einherging.
Ein besonderes Augenmerk wurde auf einen relativen oder absoluten Schilddrüsenhormormangel nach ^{131}J -Therapie sowie auf eventuelle Verschiebungen im Verhältnis von T_4 zu T_3 gerichtet.
Die einzelnen Parameter der Schilddrüsenfunktion nach ^{131}J -

Therapie der autonomen Adenome wurden schließlich mit den entsprechenden Parametern bei schilddrüsengesunden Normalpersonen und bei Strumaträgern verglichen.

Ergebnisse:

6. 98% der autonomen Adenome wurden szintigraphisch ausgeschaltet. Eine Einmaltherapie von 30 000 bis 40 000 rd erwies sich als die günstigste Behandlungsform. Mehrfachtherapien wurden in der Regel dann erforderlich, wenn die Initialdosis zu gering war.
7. Eine Verkleinerung der Struma fand sich bei 1/3 der Patienten mit normaler Stimulierbarkeit des TSH und bei 2/3 mit erhöhter Stimulierbarkeit. Bei 65% mit normaler Stimulierbarkeit und in 30% mit erhöhter Stimulierbarkeit blieb die Schilddrüsengröße unverändert. Nur sehr selten fand sich ein posttherapeutisches Schilddrüsenwachstum.
8. Im Mittel konnte nach ca. 5 Monaten szintigraphisch eine Ausschaltung des autonomen Adenoms festgestellt werden. Bei Einmaldosen unter 30 000 rd war dieser Zeitraum verlängert.
9. Als szintigraphisches Kriterium der Ausschaltung des autonomen Adenoms fand sich im paranodulären Schilddrüsengewebe eine ca. 85%ige Aktivitätsanreicherung im ^{99m}Tc -Szintigramm.
10. Die Gewichtsbestimmung nach der planimetrischen Methode führte zu einer Unterschätzung des Adenomgewichts um den Faktor 2.
11. Die Bestimmung des Serumcholesterins erlaubte keine Aussage über die Funktionslage und den Therapieerfolg.
12. Die Schilddrüsenfunktion nach erfolgreicher ^{131}J -Therapie (87%) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den dekompensierten autonomen Adenomen, den autonomen Adenomen vom Übergangstyp sowie den kompensierten autonomen Adenomen.
13. Die mittleren T_4 -Spiegel lagen genauso wie die mittleren T_3 -Spiegel im Normalbereich. Waren in Einzelfällen die T_4 -Spiegel unter den Normalbereich erniedrigt, so waren die mittleren T_3 -Spiegel kompensatorisch erhöht. Bei normaler TSH-Stimulierbarkeit wären 15% der Patienten posttherapeutisch fälschlich als hypothyreot eingeordnet

worden, wenn nur der T_4 -Spiegel als Beurteilungskriterium herangezogen worden wäre. Dieser Prozentsatz hätte sich auf 47% falsch hypothyreoter Fälle erhöht bei Zugrundelegen des fT_4 -Index. Demgegenüber hätte die alleinige Bestimmung des T_3 in 22% falsch hyperthyreote Diagnosen ergeben.

Eine Heranziehung mehrerer Parameter, insbesondere des TRH-Tests war somit für die richtige Beurteilung der Funktionslage unerlässlich.

14. 10,8% der Patienten zeigten posttherapeutisch eine erhöhte Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion.

2/3 dieser Patienten hatten noch normale T_4 - und normale T_3 -Spiegel. Sie erfüllten somit die Kriterien einer präklinischen Hypothyreose.

Bei 4 Patienten war der T_4 -Spiegel unter die Norm erniedrigt, die T_3 -Konzentration jedoch kompensatorisch erhöht. Nur 1 Patient hatte sowohl erniedrigte T_4 - als auch erniedrigte T_3 -Spiegel.

Diese 5 Patienten waren somit hypothyreot. Das entspricht einer Hypothyreoserate von 2,7 %.

15. 2,2% aller Patienten zeigten keinen bzw. einen sehr geringen TSH-Anstieg nach Gabe von TRH.

2 von 4 Patienten zeigten eine Funktionslage, die einer T_3 -Grenzhyperthyreose entsprach. 2 Patienten wiesen die Kriterien einer sogenannten persistierenden Suppression der TSH-Sekretion auf.

16. Der Vergleich der Schilddrüsenfunktion von Patienten, die wegen eines autonomen Adenoms mit ^{131}J behandelt worden waren, mit der von Normalpersonen bzw. Kropfpatienten ergab eine T_3 -Mehrsekretion im Vergleich zum Normalkollektiv, die jedoch nicht das Ausmaß wie bei den Kropfträgern erreichte.
17. Dieser Befund rechtfertigt die Nachbehandlung mit Schilddrüsenhormonen nach gesicherter Ausschaltung des autonomen Adenoms im Sinne einer Strumabehandlung.

13. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, D.D., F.N.FASTIER, J.B.HOWIE, T.H.KENNEDY, J.A.KILPATRICK, R.D.H.STEWART:
Stimulation of the human thyroid by infusions of plasma containing LATS protector.
J.Clin.Endocr. 39 (1974) 826
2. AL HINDAWI, A.Y., T.N.AL-HITI, W.J.BABA:
Radioiodine in the diagnosis and therapy of solitary hyperfunctioning thyroid nodules.
J.Nucl.Med. 7 (1968) 82
3. BAY, V.:
Klinik und Therapie beim toxischen Adenom der Schilddrüse.
Fortschr.Med. 16 (1964) 577
4. BÖRNER, W., E.MOLL, E.RAUH:
Diagnostik des autonomen Adenoms der Schilddrüse.
Dtsch.med.Wschr. 65 (1971) 1707
5. BÖRNER, W.:
Die Altersveränderungen und -krankheiten der Schilddrüse.
Akt.geront. 6 (1976) 69
6. BOTSCH, H., B.SCHREIBER, K.OEFF:
Serumkonzentration des Trijodthyronins beim autonomen Adenom der Schilddrüse.
Münch.med.Wschr. 114 (1972) 2181
7. BRAY, G.A.:
Increased sensitivity of the thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin.
J.Clin.Invest. 47 (1968) 1640
8. BRUNNER, H.E., A.LABHARDT:
Die Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen mit radioaktivem Jod.
Schweiz.med.Wschr. 91 (1961) 1269
9. CARDENAS, R., J.OLIVA:
Treatment of the autonomous "hot" nodule of the thyroid with ¹³¹I.
J.Nucl.Med. 8 (1969) 339
10. CHOPRA, I.J., J.M.HERSHMAN, R.W.HORNABROOK:
Serum thyroid hormone and thyrotropin levels in subjects from endemic goiter regions of New Guinea.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 40 (1975) 326

11. CLARK, F., D.B.HORN:
Relationship between serum protein bound iodine
and resin -uptake of ^{131}I -triiodothyronine.
J.Clin.Endocr. 26 (1966) 352
12. CLIFTON-BLIGH, P., G.E.SILVERSTEIN, G.BURKE:
Unresponsiveness to thyrotropin-releasing hormone
(TRH) in treated Graves' hyperthyroidism and in
euthyroid Graves' disease.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 38 (1974) 531
13. COLIN, G.T.:
In: "The Thyroid". Ed. by S.C.Werner, S.H.Ingbar.
Harper & Row Publishers, New York, London 1971
14. DELANGE, F., M.CAMUS, A.M.ERMANS:
Circulating thyroid hormones in endemic goiter.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 34 (1972) 891
15. DOERING, P., K.KRAMER:
Die Bestimmung des Schilddrüsengewichts mit der
Szintigraphie nach Gabe von Radiojod.
Strahlentherapie 105 (1958) 245
16. EINHÄUSER, G.:
Ergebnisse der ^{131}J -Behandlung der Hyperthyreose.
Dissertation, Universität München, 1977.
17. EMRICH, D., F.AHRENS:
Zur Therapie der Schilddrüsenüberfunktion.
Dtsch.med.Wschr. 95 (1970) 814
18. ERHARDT, F., I.MARSCHNER, C.R.PICKARDT, P.C.SCRIBA:
Verbesserung und Qualitätskontrolle der radio-
immunologischen TSH-Bestimmung.
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 11 (1973) 381
19. EVERED, D.C., F.CLARK, V.P.PETERSEN:
Thyroid function in euthyroid subjects with
autonomous thyroid nodules.
Clin.Endocrinol. 3 (1974) 149
20. FALKENSAMMER, M., D.LADURNER, G.RICCABONA:
Spätergebnisse der ^{131}J -Therapie gutartiger
Schilddrüsenenerkrankungen: ein ungelöstes Problem
der Dosimetrie?
In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung.
11. Band. Hrsg.: R.Höfer. Urban & Schwarzenberg,
München-Berlin-Wien 1975
21. FEINE, U.:
Das autonome Adenom der Schilddrüse (toxisches
Adenom).
Therapiewoche 17 (1968) 735

22. FRANCO, P.S., J.M.HERSHAM, E.D.HAIGLER, J.A.PITTMAN:
Response to thyrotropin-releasing hormone
compared with thyroid suppression tests in
euthyroid Graves' disease.
Metabolism 22 (1973) 1357
23. FREY, K.W., H.G.HEINZE, E.KOLB:
Radiojodbehandlung des multiplen autonomen Adenoms
der Schilddrüse.
Fortschr.Röntgenstr. 108 (1968) 586
24. FREYSCHMIDT, P.:
Schilddrüsenerkrankungen. Ein Leitfaden für
Klinik und Praxis.
Thieme, Stuttgart 1968
25. GEHRING, D., G.HOFFMANN:
Die Bedeutung der quantitativen Bestimmung von
Trijodthyronin und Thyroxin im Vergleich zu
Untersuchungen ihrer Kinetik bei Schilddrüsen-
vergrößerung im endemischen Kropfgebiet.
Therapiewoche 24 (1974) 2411
26. GLANZMANN, C., F.KAESTNER, W.MAGDEBURG, W.HORST:
Therapie der Hyperthyreose mit ¹³¹Jod:
Ergebnisse bei 1700 Patienten.
In: Nuklearmedizin.
Hrsg.: H.W.Pabst, Schattauer-Verlag, Stuttgart-
New York, 1974
27. GLANZMANN, C., F.KAESTNER, W.HORST:
Therapie der Hyperthyreose mit Radioisotopen des
Jodes: Erfahrungen bei über 2000 Patienten.
Klin.Wschr. 53 (1975) 669
28. GREER, M.A., Y.GRIMM, H.STUDER:
Qualitative changes in the secretion of thyroid
hormones induced by iodine deficiency.
Endocrinology 83 (1968) 1193
29. GREER, M.A., C.ROCKIE:
Effect of thyrotropin and the iodine content of
the thyroid on the triiodothyronine: thyroxine
ratio of newly synthesized iodothyronines.
Endocrinology 85 (1969) 244
30. HABERMANN, J., H.G.HEINZE, K.HORN, R.KANTLEHNER,
I.MARSCHNER, J.NEUMANN, P.C.SCRIBA:
Alimentärer Jodmangel in der Bundesrepublik
Deutschland.
Dtsch.med.Wschr. 100 (1975) 1937
31. HADNAGY, Cs., K.LUKÁCS, F.GYERGYAY, V.GÁBOR, T.SERESTER,
A.PUIA:
Die Schilddrüse im Alter.
Z.Altersforsch. 24 (1971) 343

32. HALL, R.:
The clinical significance of the TRH.
Symposium VIII, Acta endocr. Congr. Copenhagen 1971
33. HALL, R., B.R.SMITH, E.D.MUKHTAR:
Thyroid stimulators in health and disease.
Clin.Endocrinol. 4 (1975) 213
34. HEINZE, H.G., H.W.PABST, J.KLEMM, G.HÖR:
L-Trijodthyronin-Suppressionstest der Schilddrüse.
Therap.Umschau 24 (1967) 397
35. HEINZE, H.G., K.W.FREY, P.C.SCRIBA:
Methoden und Ergebnisse der Schilddrüsenfunktions-
diagnostik im bayerischen Jodmangelgebiet.
Fortschr.Röntgenstr. 108 (1968) 596
36. HEINZE, H.G., K.W.FREY, J.LEHMANN-BROCKHAUS:
Radiojoduntersuchungen der Schilddrüse.
Statistische Auswertung von 2021 Radiojod-
Speicherungstests im Jodmangelgebiet in Südbayern.
Münch. med.Wschr. 110 (1968) 1139
37. HEINZE, H.G., M.RETTIG, K.J.PFEIFER, K.HORN, R.ROTHE,
P.C.SCRIBA:
TSH-Stimulation der Schilddrüse - Anstieg des
Hormonspiegels und der Radiojodaufnahme.
Nuclearmed. (Stuttgart) 12 (1973) 1
38. HEINZE, H.G., J.WÖHLER, H.INGRISCH, K.J.PFEIFER,
J.SOUVATZOGLOU, K.HORN, P.C.SCRIBA:
TSH-Stimulation mit niedrigen Dosen zur Diagnostik
des autonomen Adenoms - Treffsicherheit und Risiko
des TSH-Tests.
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974) 1236
39. HEINZE, H.G., K.J.PFEIFER, Z.LICHTENSTEIN:
Radiojodtherapie des autonomen Adenoms.
Dtsch.med.Wschr. 100 (1975) 2203
40. HEINZE, H.G., C.R.PICKARDT, P.C.SCRIBA:
Das autonome Adenom der Schilddrüse.
Dtsch.med.Wschr. 100 (1975) 2223
41. HERRMANN, J., D.SCHAPS, H.J.RUSCHE, M.BERGER, H.L.KRÜSKEMPER,
A. von zur MÜHLEN, K.HACKENBERG, D.REINWEIN:
Serum triiodothyronine 7-15 years after fractionated
low dose radioiodine therapy of thyrotoxicosis.
Clin.Endocrinol. 4 (1975) 205
42. HESCH, R.D., A. von zur MÜHLEN, M.HÜFNER, J.KÖBBERLING:
The hypertriiodothyroninemia.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 177 (1973) 209

43. HESCH, R.D., D.EMRICH, A.von zur MÜHLEN, H.P.BREUEL:
Der Aussagewert der radioimmunchemischen Bestimmung
von Trijodthyronin und thyreotropem Hormon für
die Schilddrüsendiagnostik in der Praxis.
Dtsch.med.Wschr. 100 (1975) 805
44. HOLLANDER, C.S., L.SHENKMAN, T.MITSUMA, M.BLUM, A.J.KASTIN,
D.G.ANDERSON:
Hypertrijodothyroninemia as a premonitory manifesta-
tion of thyrotoxicosis.
Lancet II (1971) 731
45. HOLLANDER, C.S., C.STEVENSON, T.MITSUMA, G.PINEDA,
L.SHENKMAN, E.SILVA:
T₃-toxicosis in an iodine-deficient area.
Lancet II (1972) 1276
46. HORN, K., J.BECKEBANS, P.BOTTERMANN, J.RICHTER, K.SCHWARZ,
P.C.SCRIBA:
Serum protein binding of triiodothyronine - 125 I
in obesity and contraception.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 119 (1967) 161
47. HORN, K., J.HABERMANN, J.HENNER, I.zur HORST, P.C.SCRIBA:
Automatisierte Schilddrüsenhormonanalytik im Serum:
T₃-in vitro-Test und Gesamtthyroxin (CPB).
Z.anal.Chem. 259 (1972) 222
48. HORN, K., T.RUHL, P.C.SCRIBA:
Semiautomatic method for the separation and
determination of total triiodothyronine and
thyroxine in serum.
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 10 (1972) 99
49. HORN, K., J.HENNER, P.C.SCRIBA:
Mechanisierte Analytik von Schilddrüsenhormonen
im Serum: T₄ (CPBA), T₃-in vitro-Test und Gesamt-T₃
(RIA).
Ärztl.Lab. 20 (1974) 177
50. HORN, K., R.BLÜMEL, D.KOEPPEN, P.C.SCRIBA:
Radioimmunoassay for T₃ in serum: necessity of
prior extraction.
Acta endocr. Suppl. 184 (1974) 73
51. HORN, K.:
Trijodthyronin (T₃). Zur Bestimmung und pathophysio-
logischen Bedeutung.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1976.
52. HORN, K., D.KOEPPEN, C.R.PICKARDT, P.C.SCRIBA:
Normalisierung des T₃/T₄-Quotienten im Serum bei
Struma-Patienten unter Kaliumjodid: Ein Beispiel der
Autoregulation der Schilddrüse.
Klin.Wschr. 53 (1975) 94

53. HORN, K., T.KUBICZEK, C.R.PICKARDT, P.C.SCRIBA:
Thyroxin-bindendes Globulin (TBG): Präparation,
radioimmunologische Bestimmung und klinisch-
diagnostische Bedeutung.
Klin.Wschr.: Im Druck.
54. HORST, W., H.RÖSLER, C.SCHNEIDER, F.HEINZEL, B.CONRAD:
Differentialdiagnostik, Therapie und Pathophysiologie des toxischen Adenoms.
In: Radioisotope in der Endokrinologie.
Hrsg.: G.Hoffmann. Schattauer, Stuttgart, 1965.
55. HORST, W., H.RÖSLER, C.SCHNEIDER, A.LABHART:
306 cases of toxic adenoma. Clinical aspects,
findings in radioiodine diagnostics, radiochromatography and histology; results of ^{131}I and surgical treatment.
J.Nucl.Med. 8 (1967) 515
56. HORSTER, F.A., E.KLEIN, D.REINWEIN:
Indikation und Erfolge einer Radiojodtherapie des toxischen Adenoms.
Nuclearmed. (Stuttgart) 9 (1971) 892
57. HORSTER, F.A., G.KLUSMANN, W.WILDMEISTER:
Der Kropf: eine endemische Krankheit in der Bundesrepublik?
Dtsch.med.Wschr. 100 (1975) 8
58. INGRISCH, H., H.G.HEINZE, J.WÖHLER, K.HORN, K.J.PFEIFER, P.C.SCRIBA:
Absolute Jodaufnahme autonomer Adenome der Schilddrüse vor und nach exogener TSH-Stimulation.
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974) 1677
59. KAESTNER, F., R.OTTO, W.ENGELBRECHT:
Ergebnisse von Radioresektion bzw. -elimination (^{131}I) bei Morbus Basedow, autonomem Adenom, euthyreoter Struma: Resultate bei 1100 Patienten.
In: Ergebnisse der klinischen Nuklearmedizin.
Hrsg.: H.W.Pabst, Schattauer, Stuttgart-New York 1971
60. KARLBERG, B.E.:
Thyroid nodule autonomy: its demonstration by the thyrotropin releasing hormone (TRH) stimulation test.
Acta endocr. (Kbh.) 73 (1973) 689
61. KEMPE, H., G.HOFFMANN:
Diagnostik und Behandlung des autonomen Adenoms der Schilddrüse mit Radiojod.
Münch.med.Wschr. 115 (1973) 206
62. KINSER, J., H.RÖSLER:
Die Radiojodtherapie des toxischen Adenoms der Schilddrüse.
Therap.Umschau 30 (1973) 726

63. KLEIN, E.:
Die Schilddrüse. Diagnostik und Therapie
ihrer Krankheiten.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York,
1969.
64. KLEIN, E., J.KRACHT, H.L.KRÜSKEMPER, D.REINWEIN, P.C.SCRIBA:
Praxis der Schilddrüsendiagnostik. Zusammenfassende
Richtlinien aufgrund einer Konferenz von 26 deutschen
Schilddrüsenexperten.
Dtsch.med.Wschr. 98 (1973) 2362
65. KLEIN, E., J.KRACHT, H.L.KRÜSKEMPER, D.REINWEIN, P.C.SCRIBA:
Epidemiologische Einteilung der endemischen Struma.
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974) 299
66. KLEIN, E., J.KRACHT, H.L.KRÜSKEMPER, D.REINWEIN, P.C.SCRIBA:
Endemische Struma-Jodsalzprophylaxe.
Dtsch.med.Wschr. 100 (1975) 1350
67. LAWTON, N.F., R.P.EKINS, J.D.NABARRO:
Failure of pituitary response to thyrotropin-
releasing hormone in euthyroid Graves' disease.
Lancet II (1971) 14
68. MAHLSTEDT, J., K.JOSEPH, E.H.GRAUL:
Suppressionstest der Schilddrüse nach einmaliger
Gabe von 3 mg L-Thyroxin.
Nuc.-Compact (1972) 4
69. MALAMOS, B., D.A.KOUTRAS, D.FRINGELI, C.N.TASSAPOULOS:
Toxic adenoma of the thyroid.
Hormon- und Stoffwechselforsch. 1 (1969) 19
70. MARSDEN, P., C.G.McKERRON:
Serum triiodothyronine concentration in the
diagnosis of hyperthyroidism.
Clin.Endocrinol. 4 (1975) 183
71. MARSDEN, P., P.FACER, M.ACOSTA, C.G.McKERRON:
Serum triiodothyronine in solitary autonomous
nodules of the thyroid.
Clin.Endocrinol. 4 (1975) 327
72. McCORMACK, K.R., G.E.SHELINE:
Long-term studies of solitary autonomous thyroid
nodules.
J.Nucl.Med. 8 (1967) 701
73. MILLER, J.M., R.C.HORN, M.A.BLOCK:
The autonomous functioning thyroid nodule in the
evolution of nodular goiter.
J.Clin.Endocr. 27 (1967) 1264

74. MILLER, J.M., M.A.BLOCK:
The autonomous functioning thyroid nodule.
Therapeutic considerations.
Arch.Surg. 96 (1968) 386
75. von zur MÜHLEN, A., D.EMRICH, R.D.HESCH, J.KÖBBERLING:
Untersuchungen über die Beeinflussung der
TSH-Sekretion beim Menschen.
Acta endocr. (Kbh.) 67 (1971) 669
76. von zur MÜHLEN, A., R.D.HESCH, J.KÖBBERLING:
Neuere Aspekte in der Schilddrüsendiagnostik.
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974) 1504
77. von zur MÜHLEN, A., R.D.HESCH, J.KÖBBERLING:
The TRH-test in the course of treatment of
hyperthyroidism.
Clin.Endocrinol. 4 (1975) 165
78. MUKHTAR, E.D., B.R.SMITH, G.A.PYLE, R.HALL, P.VICE:
Relation of thyroid-stimulating immunoglobulins
to thyroid function and effects of surgery,
radioiodine and antithyroid drugs.
Lancet I (1975) 713
79. ORGIAZZI, J., D.E.WILLIAMS, I.J.CHOPRA, D.H.SOLOMON:
Human thyroid adenylcyclase stimulator (HTACS) in
immunoglobulin G (IgG) of patients with Graves'
disease.
In: Thyroid Research.
Hrsg.: J.Robbins, L.E.Braverman, Excerpta Medica,
Amsterdam 1976, p. 407.
80. PATEL, Y.C., P.O.D.PHAROAH, R.H.HORNABROOK, B.S.HETZEL:
Serum triiodothyronine, thyroxine and thyroid-
stimulating hormone in endemic goiter: A comparison
of goitrous and nongoitrous subjects in New Guinea.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 37 (1973) 783
81. PATEL, Y.C., H.G.BURGER:
Serum triiodothyronine in health and disease.
Clin.Endocrinol. 2 (1973) 339
82. PFANNENSTIEL, P.:
Diagnostik und medikamentöse Therapie von Schild-
drüsenerkrankungen.
Med.Welt 47 (1973) 1832
83. PICKARDT, C.R.:
Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH (thyrotropin
releasing hormone) : Diagnostische Bedeutung und
pathophysiologische Folgerungen.
Habilitationsschrift, München, 1972.

84. PICKARDT, C.R., F.ERHARDT, K.HORN, P.C.SCRIBA:
Kontrolle der Schilddrüsenhormonbehandlung
der blanden Struma durch Bestimmung der Serum-
TSH-Spiegel nach TRH-Belastung.
Klin.Wschr. 50 (1972) 1138
85. PICKARDT, C.R., F.ERHARDT, J.GRÜNER, K.HORN, P.C.SCRIBA:
Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH bei
blander Struma: Diagnostische Bedeutung und patho-
physiologische Folgerungen.
Klin.Wschr. 50 (1972) 1134
86. PICKARDT, C.R., K.HORN, P.C.SCRIBA:
Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik.
Serum-T₃-Spiegel und TRH-Stimulationstest mit
radioimmunologischer TSH-Bestimmung.
Internist 13 (1972) 133
87. PICKARDT, C.R., F.ERHARDT, J.GRÜNER, H.G.HEINZE, K.HORN,
P.C.SCRIBA:
Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH bei
autonomen Adenomen der Schilddrüse.
Dtsch.med.Wschr. 98 (1973) 152
88. PICKARDT, C.R., A.von zur MÜHLEN:
Established applications for the TRH stimulation
test.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 193 (1975) 178
89. PICKARDT, C.R., G.EINHÄUSER, F.ERHARDT, H.G.HEINZE,
K.HORN, P.C.SCRIBA:
Schilddrüsenfunktion nach Radiojod-Therapie einer
Hyperthyreose: Thyroxin, Trijodthyronin und TSH-
Antwort nach TRH-Stimulation.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 1976, im Druck.
90. POHL, G., G.GALVAN, H.STEINER, R.SALIS-SAMADEN:
Das autonome Adenom der Schilddrüse im Struma-
Endemiegebiet.
Dtsch.med.Wschr. 98 (1973) 189
91. PRILLER, J.:
Jodidausscheidung im Urin und Monojodthyrosin-
belastungstest bei Strumapatienten.
Dissertation, Universität München, 1973
92. RAPOPORT, B., S.H.INGBAR:
Production of triiodothyronine in normal human
subjects and in patients with hyperthyroidism.
Contribution of intrathyroid iodine analysis.
Am.J.Med. 56 (1974) 586
93. RICCABONA, G., H.BAUER, F.MATHIE, K.SCHOLZ:
Zur Epidemiologie und Therapie der Hyperthyreosen
in einem endemischen Kropfgebiet.
Wien.Klin.Wschr. 84 (1972) 360

94. ROSENBAUM, J.M., A.F.KRIEG, J.B.HENRY, J.M.MUZZLEY, J.B.McAFEE:
Thyroid function evaluation in patients with increased or decreased thyroxine-binding protein.
Amer.J.Clin.Path. 50 (1968) 336
95. SAFA, A.M., O.P.SCHUMACHER, P.D.RODRIGUEZ-ANTUNEZ, A.RODRIGUEZ-ANTUNEZ:
Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (^{131}I) for hyperthyroidism.
New Engl.J.Med. 292 (1975) 167
96. SANCHEZ-FRANCO, F., M.D.GARCIA, L.CACICEDO, A.MARTIN-ZURRO, F.ESCOBAR DEL REY, G.MORREALE DE ESCOBAR:
Transient lack of thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in treated hyperthyroid patients with normal or low serum thyroxine (T_4) and triiodothyronine (T_3).
J.Clin.Endocrinol.Metab. 38 (1974) 1098
97. SCHLEUSENER, H.:
Die Pathogenese des Morbus Basedow.
In: Schilddrüse 1973
Hrsg.: H.Schleusener, B.Weinheimer.
Thieme, Stuttgart, 1974.
98. SCHLEUSENER, H., P.KOTULLA, J.KRUCK, G.KRUCK, D.GEISSLER, F.ADLKOFER:
Comparison and evaluation of the radioligand receptor assay and the mouse bioassay for the detection of human thyroid stimulating immunoglobulins-G (LATS).
In: Thyroid Research.
Edts.: J.Robbins, L.E.Braverman, Excerpta Medica, Amsterdam, 1976, p.414.
99. SCHNECK, O., O.EBER, H.WASCHER:
Das toxische Adenom der Schilddrüse.
Wiener Zeitschr.Inn.Med. 47 (1966) 261
100. SCHNEIDER, C., K.J.THIEMANN, V.BAY:
Die Symptomatik des toxischen Adenoms der Schilddrüse in verschiedenen Lebensaltern.
Dtsch.med.Wschr. 95 (1970) 387
101. SCRIBA, P.C.:
Schilddrüsenkrankheiten.
In: Endokrinologie für die Praxis, Teil I A.
Hrsg.: K.Schwarz, P.C.Scriba
Lehmann, München, 1969
102. SCRIBA, P.C., K.HORN:
Pathogenese und internistische Therapie der sogenannten euthyreoten Struma.
Med.Klinik 64 (1969) 1737

103. SCRIBA, P.C.:
Struma-Prophylaxe.
Internist 14 (1973) 330
104. SCRIBA, P.C.:
Epidemiologische Einteilung der endemischen Strumen.
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974) 299
105. SHIMAOKA, K.:
Toxic adenoma of the thyroid with triiodothyronine
as the principal thyroid hormone.
Acta endocr. (Kbh.) 43 (1963) 285
106. SKILLERN, P.G., E.P.McCULLAGH, M.CLAMEN:
Radioiodine in diagnosis and therapy of hyper-
thyroidism.
Arch.int.Med. 110 (1962) 888
107. STAFFURTH, J.S., J.YOUNG:
Delay in control of thyrotoxicosis after treatment
with radioactive iodine.
J.Clin.Endocr. 27 (1967) 1062
108. STEIN, R.B., L.PRICE:
Evaluation of adjusted total thyroxine (free
thyroxine index) as a measure of thyroid function.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 34 (1972) 225
109. STERLING, K., D.BELLABARBA, E.S.NEWMAN, M.A.BRENNER:
Determination of triiodothyronine in human serum.
J.Clin.Invest. 48 (1969) 1150
110. STERLING, K., S.REFETOFF, H.A.SELENKOW:
 T_3 -thyrotoxicosis: thyrotoxicosis due to elevated
serum triiodothyronine levels.
J.Amer.med.Ass. 213 (1970) 571
111. STERLING, K., M.A.BRENNER, E.S.NEWMAN, W.O.ODELL,
D.BELLABARBA:
The significance of triiodothyronine (T_3) in main-
tenance of euthyroid status after treatment of
hyperthyroidism.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 33 (1971) 729
112. STEVENSON, C., E.SILVA, G.PINEDA:
Thyroxine (T_4) and triiodothyronine (T_3) :
Effects of iodine on the serum concentrations
and disposal rates in subjects from an endemic
goiter area.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 38 (1974) 390
113. STRÜTTGES, M.W.:
Beitrag zur Diagnostik des kompensierten toxischen
Schilddrüsenadenoms.
Fortschr.Röntgenstr. 101 (1964) 69

114. STUDER, H., F.WYSS, M.P.KÖNIG:
Die Therapie des toxischen Adenoms.
Dtsch.med.Wschr. 94 (1969) 441
115. SYNDER, P.J., R.D.UTIGER:
Thyrotropin response to thyrotropin-releasing
hormone in normal females over forty.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 34 (1972) 1096
116. TOFT, A.D., J.SETH, W.M.HUNTER, W.J.IRVINE:
Plasma-thyrotropin and serum thyroxine in
patients becoming hypothyroid in the early months
after iodine-131.
Lancet I (1974) 704
117. TUNBRIDGE, W.M.G., P.HARSOULIS, A.W.GOOLDEN:
Thyroid function in patients treated with
radioactive iodine for thyrotoxicosis.
Brit.Med.J. 3 (1974) 89
118. UTHGENANNT, H., J.ADLUNG, H.BRINKHOFF:
Über Diagnostik und Therapie des sog. toxischen
Adenoms der Schilddrüse.
Fortschr.Röntgenstr. 115 (1971) 340
119. VOSBERG, H., M.HRUBESCH, H.WAGNER, W.H.HAUSS:
Die klinische Bedeutung der Serum-Trijodthyronin-
Bestimmung.
Med.Welt 25 (1974) 1340
120. WENZEL, K.W., H.MEINHOLD, H.SCHLEUSENER, H.BOTSCH:
Verbesserte Beurteilungskriterien des autonomen
Adenoms der Schilddrüse: Trijodthyronin-Konzentra-
tion im Serum, funktionelle Definition durch den
TRH-Test.
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974) 1465
121. WENZEL, K.W., H.MEINHOLD, M.RAFFENBERG, F.ADLKOEFER,
H.SCHLEUSENER:
Classification of hypothyroidism in evaluating
patients after radioiodine therapy by serum
cholesterol, T_2 -uptake, total T_4 , fT_4 -index,
total T_3 , basal TSH and TRH-test.
Eur.J.Clin.Invest. 4 (1974) 141
122. WENZEL, K.W., H.MEINHOLD, M.HERPICH, F.ADLKOEFER,
H.SCHLEUSENER:
TRH-Stimulationstest mit alters- und geschlechts-
abhängigem TSH-Anstieg bei Normalpersonen.
Klin.Wschr. 52 (1974) 722
123. WÖHLER, J., H.G.HEINZE, C.R.PICKARDT, F.ERHARDT, P.C.SCRIBA:
Eine neue, risikolose Methode zur Diagnostik
dekompensierter autonomer Adenome der Schilddrüse.
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974) 1240

124. ZEIDLER, U., H.L.KRÜSKEMPER, H.J.DOWIDAT, H.FRITZ:
Das autonome Adenom der Schilddrüse.
Med.Klinik 64 (1969) 1963
125. ZUCKSCHWERDT, L.:
Chirurgie der Schilddrüsenerkrankungen.
Therapiewoche 14 (1964) 1189

Lebenslauf

Ich wurde am 28.7.1951 als Sohn des kaufmännischen Angestellten Karl Swoboda und seiner Ehefrau Anna Swoboda in Nördlingen/Bayern geboren. Dort besuchte ich auch ab September 1957 die Volksschule und trat 1961 in das Theodor-Heuss-Gymnasium in Nördlingen über. Nach meinem Abitur im Jahre 1970 begann ich im Wintersemester desselben Jahres an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Studium der Zahnmedizin. Nach einem Semester Studiendauer wurde ich zum zivilen Ersatzdienst einberufen, den ich vom 1. April 1971 bis zum 29. September 1972 in der Universitätsklinik Erlangen leistete. Im Wintersemester 1972/73 nahm ich mein Studium der Zahnmedizin in München wieder auf. Nach einem weiteren Semester schließlich wechselte ich das Studienfach und studiere seitdem Humanmedizin.

Im Sommer 1978 werde ich voraussichtlich mein Studium der Humanmedizin mit dem dritten Teil des ärztlichen Staatsexamens beenden.

